Aus dem Tropenmedizinischen-Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Ludolph Fischer

# Neue Aspekte der Epidemiologie und Pathogenese der Chagaskrankheit

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

**Josef Pelster**

aus Werne an der Lippe

8195

Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Ludolph Fischer

# Neue Aspekte der Epidemiologie und Pathogenese der Chagaskrankheit.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Josef Pelster
aus Werne an der Lippe

R. CHIM. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Professor Dr. W. Schulte

Berichterstatter: Professor Dr. L. Fischer

MEINEN ELTERN

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. L. Fischer für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. W. Kretschmar für seinen jederzeit freundlich und verständnisvoll gegebenen Rat.

Inhaltsverzeichnis


I. Die Problematik der Chagaskrankheit .... 1

II. Pathologische Organveränderungen bei der Chagaskrankheit .... 4

A. Die Beteiligung des Herzens .... 4

1. Klinisch erfaßte Störungen des Herzens bei Chagasmycarditis .... 4

a) Die akute Phase .... 4
b) Die chronische Phase .... 7

2. Pathologische Untersuchungen bei der chronischen Chagasmyocarditis .... 15

a) Makroskopische Befunde .... 15
b) Histologische Befunde .... 16
ba) Veränderungen im Muskelgewebe .... 17
bb) Veränderungen an den Ganglien .... 21

B. Die Beteiligung der Hohlorgane .... 27

1. Ösophagus .... 28

a) Klinisch erfaßte Störungen des Ösophagus bei Chagaskrankheit .... 28
b) Pharmakologische Befunde .... 31
c) Pathologische Befunde .... 31

2. Magen .... 33

3. Colon .... 34

4. Weitere Hohlorgane .... 36

C. Die Beteiligung des Zentralnervensystems .... 37

III. Zur Pathogenese der chronischen Chagaskrankheit .... 41

A. Der Befall des Herzens und der Hohlorgane mit Tr. cruzi in der akuten und der chronischen Phase .... 41

B. Die vergleichbaren Veränderungen des Herzens und der Hohlorgane in der akuten Phase .... 43

C. Die einander entsprechenden Veränderungen des Herzens und der Hohlorgane in der chronischen Phase .... 44

D. Der pathogenetische Charakter der vergleichbaren Veränderungen .... 45

E. Die Beziehung weiterer Symptome zur Pathogenese der Chagaskrankheit .... 49

F. Ein hypothetischer Beitrag zur Pathogenese der chronischen Chagaskrankheit .... 52

IV. Zusammenfassung .... 55

Literaturverzeichnis .... 57

# I. DIE PROBLEMATIK DER CHAGASKRANKHEIT

Der nach ihrem Entdecker, CARLOS CHAGAS, benannten Infektion des Menschen mit Trypanosoma cruzi wurde in der Tropenmedizin lange Zeit keine besondere Beachtung geschenkt, da sie einmal in ihrem akuten Stadium einen meist gutartigen Verlauf nimmt, zum anderen die Infektionsrate als relativ niedrig galt. So ist bis heute kein spezifisches Therapeutikum gegen Tr. cruzi entwickelt worden, obwohl wirksame Mittel gegen die anderen Trypanosomen und Leishmanien bekannt sind.

In den letzten Jahren mußte diese Vorstellung jedoch grundlegend revidiert werden: Neue Erkenntnisse über Spätschäden und Epidemiologie lassen die Chagaskrankheit als Volksseuche erkennen, deren Bekämpfung nach Überwindung der Gefahr des Gelbfiebers für Mittel- und Südamerika von größter Bedeutung ist.

Die Übertragung des Tr. cruzi auf den Menschen erfolgt durch die in den Schlupfwinkeln primitiver menschlicher Behausungen lebenden Raubwanzen. Diese beziehen ihre infektiösen Blutmahlzeiten nicht nur von den menschlichen Bewohnern, sondern auch von Haustieren wie Hund und Katze, die also neben dem infizierten Menschen ein ständiges Reservoir der Chagaskrankheit darstellen. So können die im Hause lebenden Raubwanzen bis zu 50 % und mehr mit Tr. cruzi befallen sein. Über die Verbreitung der Gattungen Triatoma, Rhodnius und Eratryus gibt die Abbildung I einen Hinweis. Die Infektionsrate beim Menschen beträgt nach Untersuchungen von ALZUGURAY et al. (1958) in einem endemischen Gebiet etwa 20 %.

Die Ursache der langen Unkenntnis dieser hohen Infektionsrate beim Menschen ist sicherlich neben der verhältnismäßig jungen Kenntnis des Krankheitsbildes auch in der oft langen, völlig symptomlosen

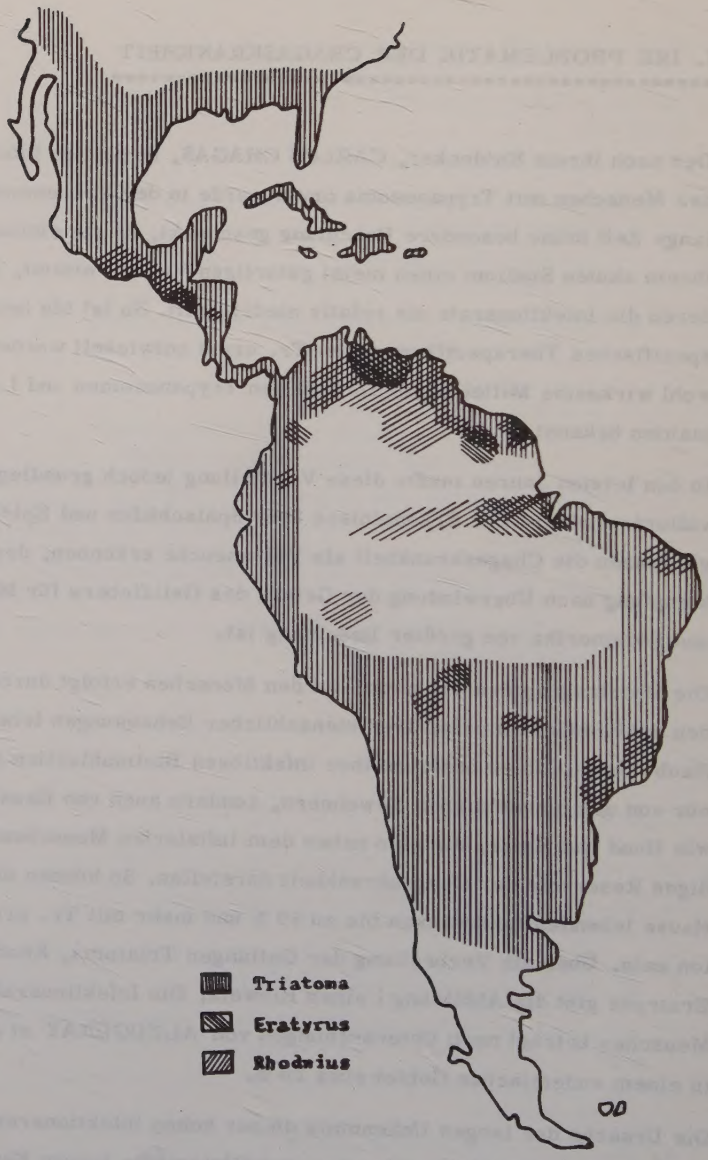



Abb. 1: Verbreitung der das Trypanosoma cruzi übertragenden Raubwanzen Triatoma, Eratyrus und Rhodnius in Mittel- und Südamerika.
(Nach WELTSEUCHENATLAS, Teil II (1956), Karte 68)

und beschwerdefreien Zeit im Beginn des chronischen Stadiums nach einer vielfach inapparent durchgemachten akuten Infektion zu suchen.

Über die Vorgänge, die sich während dieser Zeit der chronischen Infektion im Organismus abspielen und so zu schwerwiegenden Erscheinungen wie der Cardiopathia chagasica führen, herrschen die widersprüchlichsten Ansichten. So bestehen bei der CHAGASschen Cardiopathie, die als sicher zur Chagaskrankheit gehörig angesehen werden kann, heute zwei Meinungsrichtungen, von denen die eine die allergesche Genese zugrunde legt, die andere eine neurale Ursache vermutet.

Dazu erfolgt - nachdem schon früher Erkrankungen verschiedenster Organe wie z.B. der Schilddrüse mit der Chagaskrankheit in Verbindung gebracht, später aber wieder getrennt wurden - bei der neuralen Theorie noch eine Einbeziehung des Magen- Darm- Traktes, der Bronchien, des Ureters und der Blase, also der muskulären Hohlorgane, in das Bild der Chagaskrankheit. Beweise und Gegenbeweise dieser neuen Theorie, deren endgültige Bestätigung die Erklärung für viele bislang ungeklärte Symptome wie z.B. das "Mal de engasgo" oder das Megacolon Brasiliens bedeuten würde, lassen ein verwirrendes Bild entstehen, in welchem die einzelne Beobachtung schwer einer richtigen Deutung zugeführt werden kann.

Es soll daher versucht werden, anhand einer kritischen Zusammenstellung und Wertung der neueren Befunde einen umfassenden Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Chagaskrankheit zu geben.

# II. PATHOLOGISCHE ORGANVERÄNDERUNGEN BEI DER CHAGAS-KRANKHEIT

## A. Die Beteiligung des Herzens

Das Trypanosoma cruzi befällt im Lauf der akuten Infektion in der Regel auch den Herzmuskel und ruft, da es dort in großer Zahl auftritt und sich rasch vermehrt, eine starke Entzündungsreaktion hervor. Sobald jedoch die Infektion chronisch geworden ist, kann von einem massenhaften Befall keine Rede mehr sein, und Nester von Parasiten sind nur noch selten aufzufinden. Trotzdem bietet das Herz auch im chronischen Stadium der Chagaskrankheit ein klinisch und pathologisch eindrucksvolles Bild.

### 1. Klinisch erfaßte Störungen des Herzens bei Chagasmyocarditis

Die klinischen Erscheinungen der akuten und chronischen Chagasmyocarditis gleichen vielfach einander, obwohl ihnen recht verschiedene Ursachen zugrunde liegen. So geben die gleichen Erscheinungen je nach dem Stadium der Krankheit eine sehr unterschiedliche Prognose. Eine deutliche Trennung der beiden Stadien erscheint daher angezeigt.

#### a) Die akute Phase

Die akute Chagasmyocarditis befällt vor allem Menschen jüngeren Alters. In diesem Lebensabschnitt wird die Bevölkerung der Gebiete, in denen das Tr. cruzi heimisch ist, durchseucht. Nach OSIMIANI (1959) sind ein Drittel der Betroffenen unter 5 Jahre alt. Der Verlauf der Erkrankung ist um so schwerer, je jünger der Patient ist, und so wird nach neueren Angaben in der akuten Phase bei Kindern eine Mortalität von 5 % erreicht (MARQUEZ et al., 1960; WOODY & WOODY, 1961).

In ihrem klinischen Bild unterscheidet sich die akute Chagasmyocarditis kaum von anderen Myocarditiden, mit Ausnahme der häufigen und schweren Myocardläsionen. Dabei entsprechen die subjektiven Beschwerden bei weitem nicht der Schwere der objektiven Zeichen. In ausgeprägten Fällen ist das Herz in der rechten und linken Hälfte verbreitert und seine Tätigkeit beschleunigt. Es können ein Galopprhythmus oder eine Embryocardie erscheinen (Tik-Tak-Rhythmus, verminderter systolischer und geringer Puls-Druck mit geringem Radialis-Puls), Zeichen, die auf eine Kontraktionsschwäche der Ventrikelmuskulatur infolge der diffusen Entzündung hindeuten. Dieses kann zu einer Insuffizienz mit Stauungserscheinungen und letalem Ausgang führen (CESPERDES & AGUILAR, 1955).

In 40 % bis 60 % der Fälle spiegelt das Elektrocardiogramm die Veränderungen wider. Ein Niederspannungselektrocardiogramm ist auch bei der Chagasmyocarditis nicht selten und erklärt sich aus den frischen entzündlichen Veränderungen und dem Pericarderguß. Die Verlängerung von P-R, die hier ebenfalls auftritt, spricht bekanntlich für einen übermäßigen Einfluß des Vagus oder für organische Veränderungen im Gebiet der Muskulatur des Sinus und der Vorhöfe oder im Bereich des Atrioventrikularknotens. Bei einem nur geringen Prozentsatz (1 % bis 5 %) der akut Erkrankten besteht ein Rechtsschenkelblock, dessen Auftreten in der akuten Phase, ganz in Gegensatz zu seinem Erscheinen bei der chronischen Form, eine schlechte Prognose bedeutet, da der Rechtsschenkelblock im akuten Stadium bei schweren Myocardläsionen und Dilatationen vorkommt. Diffuse oder örtlich begrenzte Störungen der Repolarisation erscheinen als Zeichen einer subepicardialen Ischämie. Nicht alle Patienten zeigen bleibende Veränderungen im Elektrocardiogramm (15,3 % nach LARANJA et al., 1956). Diese verschwinden in den meisten Fällen nach Monaten oder Jahren, zuweilen schon nach Wochen (LARANJA et al., 1956; PIFANO 1960a; ARONSON, 1962).

In seltenen Fällen kann auch eine Infektion mit Trypanosoma rhodesiense ein der Chagasmyocarditis ähnliches Bild erzeugen (MANSON-BAHR & CHARTERS, 1963).

Patho-histologisch sieht man neben dem starken Parasitenbefall eine diffuse Entzündung anfänglich unspezifischen Charakters. Der Muskel zeigt eine trübe Schwellung und fettige Degeneration. Das Herz erscheint makroskopisch infolge Dilatation vergrößert. Es besteht eine serofibrinöse Pericarditis mit subepicardialen Blutungen.

Diese histologischen Veränderungen dauern so lange an, bis die zelluläre Abwehr in der Milz und den übrigen Organen des Retikuloendothels, die in einer diffusen oder herdförmigen Proliferation des Retikuloendothels besteht, sich zu einer humoralen wandelt. Die Vergrößerung der weißen Milzpulpa, die in einer Vermehrung der Gerüstsubstanz und einer Zunahme der großen Lymphozyten besteht, geht mit der Kurve der Antikörper parallel. Auch die Plasmazellen vermehren sich, und mit ihrer Zunahme werden, wie bei der Ratte erwiesen, die Leishmaniaformen in Leber und Milz selten, sind im Herzmuskel jedoch noch häufig zu finden (PIZZI et al., 1953, 1954; PIZZI & KNIERIM, 1955; ANDRADE & PAIRA, 1962).

Eine Splenektomie hatte bei Mäusen keinen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit, eine Lahmlegung des gesamten Retikuloendothels beeinflußte den Verlauf ungünstig (PIZZI & KNIERIM, 1955; GOBLE & BOYD, 1962).

Die Wandlung der Abwehr tritt zum Teil auch in den Wirtszellen selbst ein. Die Makrophagen wandeln sich von der Wirtszelle zum Phagozyten, wahrscheinlich durch die Bildung von nichtlytischen Antikörpern. Bei älteren, erwachsenen Tieren soll dieses Phänomen sich schon an der Einimpfungsstelle ereignen und so die für jüngere Tiere typische höhere Parasitämie im Verein mit humoralen Antikörpern verhindern. Beim Menschen wurden in Normalseren lytische Antikörper für die Crithidiaform nachgewiesen, nicht jedoch für die Trypanosomaform (GOBLE, 1952; PIZZI et al., 1954; PIZZI & RUBIO, 1955; INES SILVA, 1955; TALIAFERRO & PIZZI, 1955; REGO, 1956; RUBIO, 1956).

Nach der Krisis, welche eine relative, nicht gegen alle Stämme von Tr. cruzi gerichtete Immunität bringt (DARMAN, 1941), wird die Präzipitinreaktion positiv. Ebenso sind Agglutinine nachweisbar, die Globulinfraktion vergrößert sich, und es treten mit der Immunität allergische Erscheinungen auf (PIZZI et al., 1953; TALIAFERRO & PIZZI, 1955; SALUM et al., 1959; BRENER & CHIARI, 1963). KNIERIM (1954) dagegen konnte bei der gesunden wie auch bei der infizierten Maus keinerlei Antikörper gegen Tr. cruzi entdecken. Beim Meerschweinchen verminderten sich die Agglutinine mit Beginn der chronischen Phase. Der positive Ausfall der Komplementbindungsreaktion steigt beim Menschen von 40 % in der akuten Phase auf 90 % in der chronischen an (PIFANO, 1960b). Der Parasitenbefall verschwindet nach Erscheinen der Antikörper fast völlig, und mit einer nochmaligen Infektion ist im Experiment keine Parasitämie zu erzeugen (GALINDO, 1959; BRENER & CHIARI, 1963).

Mit der Krisis verschwindet die Masse der Parasiten auch aus dem Herzmuskel, und die akuten Veränderungen klingen ab. Die Krankheit tritt in das chronische Stadium über.

b) Die chronische Phase

Von der chronischen Phase der Myocarditis, die sich über Jahrzehnte erstreckt, sind - da die Durchseuchung schon in der Jugend, ja schon in utero stattfindet (ROMANA et al., 1953; LISBOA, 1960; PIFANO, 1960c; WORLD HEALTH ORGANISATION, 1960; BITTENCOURT, 1963) - im Gegensatz zur akuten Phase Menschen mittleren Lebensalters betroffen (Tabelle 1, Abbildung II, 6). Die Patienten kommen aus vorwiegend ländlichem Milieu und den ärmeren Bevölkerungsschichten. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (zitiert nach MELZER & KOLLERT, 1963) leiden etwa 10 % der mit Tr. cruzi infizierten Personen an chronischer Myocarditis (BERNING, 1957; ALZUGURAY et al., 1958; GOULD, 1960; LOPEZ & MAEKELT, 1960).

Eine Zusammenstellung von beobachteten Krankheitsfällen mit chronischem Verlauf ergibt folgendes Bild:

| Autor | Anzahl der Chagaspatienten | Alter der Chagaspatienten | Krankheitszeichen |
|---|---|---|---|
| ALZUGURAY et al. 1958 | 23 | die meisten über 50 J. | 12 Herzinsuffizienz<br>11 Rechtsschenkelblock<br>13 Extrasystolen |
| BENCHIMOL et al. 1954 | 32 | 25 waren<br>10 bis 40 J. | 13 Rechtsschenkelblock<br>12 Atrioventr. block u. a. |
| LARANJA et al. 1956 | 1340 | 82 % waren<br>11 bis 50 J. | 683 Myocardschäden |
| MARQUES et al. 1957 | 120 | 2/3 war<br>21 bis 40 J. | 90 path. Elektrocardiogramm (EKG) |
| MONTOREANO et al. 1950 | 72 | 10 - 10-30 J.<br>48 - 30-60 J.<br>14 über 60 J. | 8 path. EKG<br>38 Rechtsschenkelblock<br>7 " u. a. |
| PIFANO 1960a | 365 | 12 bis 35 J. | 135 path. EKG |
| PORTO & PORTO 1962 | 345 | 20 bis 50 J. | 196 path. EKG |
| PRATA 1959 | 58 | 16 bis 25 J. | 10 path. EKG |
| " " | 218 | 11 bis 30 J. | 50 % Atemstörung bei Übungen, 25 % Ödem der unteren Gliedmaßen |

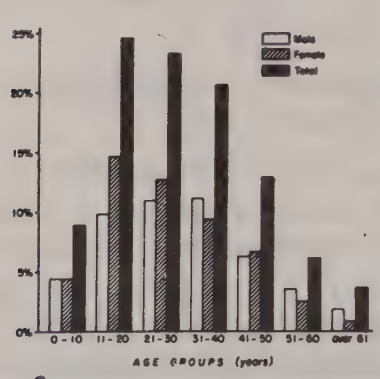
Tab. 1: Zusammenstellung von Krankheitsfällen mit chronischem Verlauf.

Nach Ansicht der meisten Autoren wird das männliche Geschlecht bevorzugt befallen (DE REZENDE & RASSI, 1958; KOEBERLE, 1959a; PORTO & PORTO, 1962; siehe auch Abb. 2,8), doch konnte BERNING (1957) diese Bevorzugung nicht bemerken.

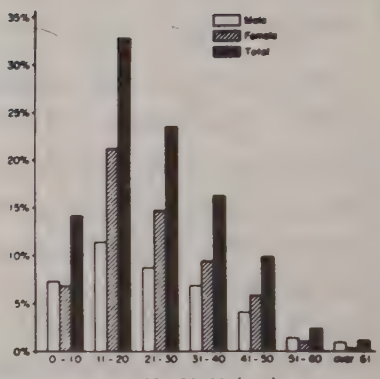
Im klinischen Bild zeigt die chronische Phase der Chagasmyocarditis einen langsam schwerer werdenden Verlauf.

In den ersten 10 bis 20 Jahren (5 bis 10 nach LOPEZ & MAEKELT, 1960; 10 bis 40 nach PRATA, 1959) nach der Infektion mit Tr. cruzi bietet das Herz im allgemeinen keine Symptome einer chronischen Myocarditis (s. auch SALGADO et al., 1962). Ein Vergleich der Bilder 6 und 9 in Abb. 2 veranschaulicht dieses. Desweiteren ist aus der Abb. 2 zu ersehen, daß der Gipfelpunkt der chronischen Myocarditiden (9) deutlich hinter dem aller chronischen Chagasinfektionen liegt (6). Die Myocarditis nimmt, wie man an ihrem prozentualen Anteil an den Chagasinfektionen (8) sieht, mit wachsendem Alter ständig zu, während die Fälle ohne Herzkomplikationen (7) die umgekehrte Verteilung zeigen. In manchen Fällen werden für dieses Stadium eine Arrhythmie, ein doppelter zweiter Pulmonalton (RASSI & CARNEIRO, 1956) oder ein abnormes Elektrocardiogramm angegeben (TORREALBA et al., 1958; LOPEZ & MAEKELT, 1960). Dieses Stadium wird als das asymptomatische, als subklinischer Verlauf bezeichnet (LARANJA et al., 1956; BERNING 1959).

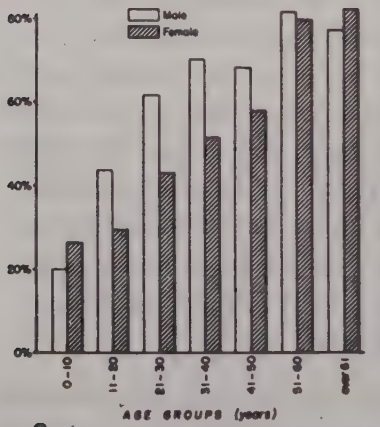
Dieser Phase folgt das sogenannte Frühstadium der chronischen Chagasmyocarditis, welches sich im klinischen Bild durch das Fehlen von Stauungserscheinungen bei mäßiger Dilatation des rechten Ventrikels und einen erhöhten Venendruck auszeichnet. Das zirkulierende Blutvolumen und die Zirkulationszeit sind normal. Wenn Stauungserscheinungen auftreten, haben sie nur ein geringes Ausmaß. PRATA (1959) berichtet von einem Ödem der unteren Gliedmaßen und von Atemnot unter Belastung. Tachycardie und Bradycardie wechseln einander ab. Die subjektiven Beschwerden sind normalerweise gering oder fehlen.



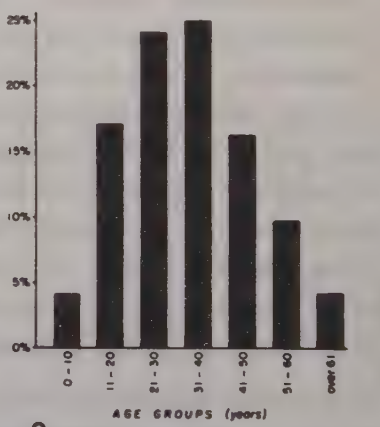

6




7




8




9

FIG. 6. Age and sex distribution of 1,340 cases of chronic *S. cruzi* infection (683 with heart involvement and 657 without evidences of heart disease).

FIG. 7. Age and sex distribution of 657 cases of chronic *S. cruzi* infection without evidences of heart involvement.

FIG. 8. Incidence of heart involvement according to sex in different age groups of 1,340 patients with chronic *S. cruzi* infection.

FIG. 9. Age distribution of 683 cases of chronic Chagas' heart disease.

Abb. 2: Verteilung von Alter und Geschlecht bei chronisch Chagaskranken unter Berücksichtigung der chronischen Chagasmyocarditis.
(aus LARANJA, DIAS, NOBREGA & MIRANDA (1956) )

Im fortgeschrittenen Verlauf hat der Patient alle Anzeichen einer schweren Stauung. Zum Beispiel ist das Herz verbreitert, auskultatorisch sind die Anzeichen einer Trikuspidalinsuffizienz vorhanden, sowie ein Galopprhythmus und ein gedämpfter erster Herzton in der Mitralgegend. Der systolische Druck ist normal oder herabgesetzt, und die Radialis-Pulswelle hat eine nur geringe Höhe (PERA, 1953; NUSSENZWEIG et al., 1955; LARANJA et al., 1956; GOULD, 1960; SCHENONE & NIEDMANN, 1957). Die Prognose ist bei offensichtlichem Herzfehler schlecht. Anfänglich ist die Rückbildung der Stauungserscheinungen möglich, bis diese endlich irreversibel werden. So berichtet PRATA (1959), daß 35 von 166 Trägern einer chronischen Myocarditis in 6 Monaten starben. LOPEZ & MAEKELT (1960) sahen unter 35 dekompensierten Patienten 20 Todesfälle durch Stauung oder Lungenembolie. RASSI & CARNEIRO (1956) geben bei 106 Chagaskranken, von denen 79 % kardiovaskuläre Symptome zeigten, 8 Todesfälle in 18 Monaten an.

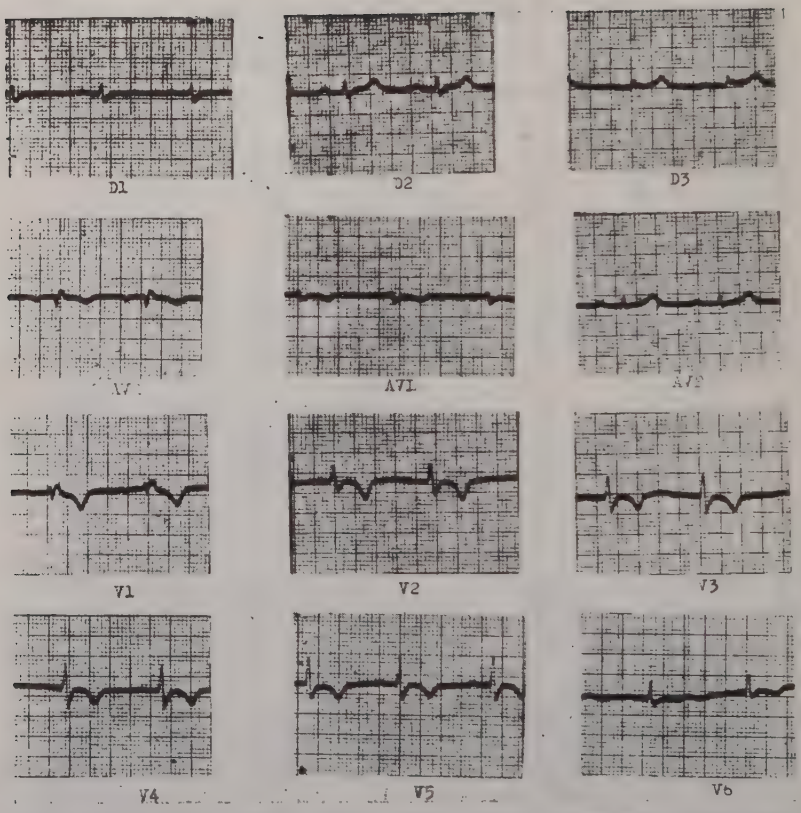
Das Elektrocardiogramm ist wie auch das Vektorcardiogramm in einem hohen Prozentsatz der Chagasinfizierten verändert. Das Elektrocardiogramm mit seinen typischen Veränderungen hilft vielfach in den ersten Stadien der chronischen Erkrankung die Diagnose stellen. Der Rechtsschenkenblock erscheint auffallend häufig, der Linksschenkenblock dagegen relativ selten. Nach Meinung einiger Autoren ist dieses eine Folge von ischämischen Veränderungen, welche den rechten Schenkel des Hisschen Bündels, der nur von der linken Coronararterie versorgt wird, eher treffen als den linken, der sein Blut aus der rechten und der linken Kranzarterie erhält (ANDRADE & ANDRADE, 1955; KOEBERLE, 1959a; PORTO, 1959). Die Herzmuskelschädigung beeinträchtigt auch die Überleitung vom Vorhof zum Ventrikel. Die bei den schweren Folgen nicht seltene Bradycardie konnte durch Atropingabe nicht aufgehoben werden, was auf eine Unterdrückung der Reizbildung im Sinusknoten hinweist (BRASIL, 1951). Eine Tachycardie ist dagegen bei den leichteren Formen häufiger. Als

Zeichen der Dekompensation stellen sich Fibrillationen ein. Extrasystolen aurikulärer oder ventrikulärer Art sind nicht selten. Der QRS-Komplex ist, wie bei der akuten Myocarditis, niedrig.

Einige typische Veränderungen und ihre Häufigkeit sind in der Tabelle 2 aufgeführt. Die Abb. 3 zeigt ein Elektrocardiogramm des fortgeschrittenen Stadiums.

| Autor | Anzahl d. Patienten | RSB | LSB | AV-Block | Extra-systolen | Fibril-lationen | Sonstiges |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BENCHIMOL et al. 1954 | 32 | 13 (40,6%) | -- | 12 (37,5%) | 15ventr. 3auric. 18(56,3%) | 3auric. (9,4%) | 1paroxys-male Tachycardie |
| MARQUES et al. 1957 | 90 (75%) | 55 (61,1%) | 5 (5,6%) | 11 (12,2%) | 28 (31,1%) | -- | 12alte Coronar-verschlüsse |
| MONTOREANO et al. 1960 | 72 | 55 (76,4%) | -- | 11 (15,3%) | 26ventr. (36,1%) | 5auric. (6,9%) | -- |
| PIFANO 1960a | 135 | 36 (28,14%) | 10 (7,4%) | -- | ja | 4auric. (2,9%) | 6 x inak-tivierb. Ventrikelwand |
| LARANJA et al. 1956 | 683 | 352 (51,5%) | 30 (4,4%) | 248 (36,3%) | 327 (47,9%) | 45arter. (6,6%) | 16paroxys-male Tachycardie |
| Durchschnittswerte in Prozent | | 51,5% | 5,8% | 25,3% | 42,9% | 6,5% | |

Tab. 2: Veränderungen im Elektrocardiogramm bei chronischer Chagaskrankheit. (RSB = Rechtsschenkelblock, LSB = Linksschenkelblock, AV-Block = Atrioventricularblock)




***Forma**: Descompensada global. **Muerte**: Súbita. **Autopsia**: Miocarditis crónica. **Electrocardiograma**: Ritmo sinusal. Bloqueo A-V de 1º grado; Bloqueo rama derecha haz de Hiss. Trastornos primarios de repolarización ventricular.*

Abb. 3: Beispiel eines Elektrocardiogrammes im fortgeschrittenen Stadium der Chagasmyocarditis. (aus LOPEZ & MAEKELT (1960) )

Im Tierexperiment konnte man bei Mäusen wohl im akuten, nicht aber im subakuten und chronischen Stadium die Abweichungen in ein festes Schema bringen. Die Unterschiede schienen im Zeitfaktor, nicht in der Amplitude zu liegen (PACKCHANIAN & ROBINSON, 1958).

Das am Patienten durchgeführte Vectorcardiogramm entspricht in seiner Aussage mit kleinen Abweichungen dem Elektrocardiogramm. So zeigen sich häufiger elektrisch tote Zonen oder diffuse Überleitungsstörungen im ventrikulären Gebiet (COSSIO et al., 1959; FLORES et al., 1961).

## 2. Pathologische Untersuchungen bei der chronischen Chagasmyocarditis

Recht konstante, charakteristische pathologische Veränderungen des Herzens im makroskopischen und histologischen Bild erlauben - auch schon ohne die klinische Anamnese - die Diagnose der chronischen Chagasmyocarditis.

### a) Makroskopische Befunde

Die wohl auffälligste Veränderung am chronisch chagaskranken Herzen ist die in manchen Fällen geradezu extreme Hypertrophie des gesamten Organes. Es werden Gewichte von 400 g bis 700 g, ja bis über 1000 g erreicht. Das Durchschnittsgewicht von 200 Herzen betrug nach KOEBERLE (1959a) 567,7 g. Die Hypertrophie ist je nach dem Stadium der Erkrankung fortgeschritten. Sie reicht, beginnend von einer leichten Ausweitung des rechten Ventrikels und besonders des rechten Vorhofes bis zur starken globalen Hypertrophie und Dilatation. Die rechte Herzhälfte ist dabei bevorzugt. Das Verhältnis der Wandstärke vom rechten zum linken Ventrikel beträgt beim Chagasherzen ungefähr 1:1,5 gegenüber 1:2 beim gesunden Herzen. An der linken Herzspitze sieht man oft ein Aneurysma wechselnder Größe. An der linken Herzspitze, im rechten Vorhof, sowie im gesamten übrigen Herzen kann eine Thrombose bestehen. Die Muralthromben geben oft

Anlaß zu einer Lungenembolie, weniger oft zu einer Embolie in andere Organe. Das Myocard ist diffus entzündet. Hämorrhagien petechialen oder größeren Ausmaßes bedecken das Epicard oder haben sich nahe dem Endocard gebildet. Narben des Myocards erscheinen in jeder Kammer, unter Bevorzugung des linken Ventrikels. Die fibrotischen Veränderungen sind entweder fleckig verstreut oder beschränken sich völlig auf einen bestimmten Bezirk (ANDRADE & ANDRADE, 1955; ROCHA & ANDRADE, 1955; LARANJA et al., 1956; GALINDO, 1958; KOEBERLE, 1959a; BITTENCOURT & ROCHA, 1960; GOULD, 1960).

Die Koronarien weisen für gewöhnlich eine starke Erweiterung und Füllung auf. Sie enthalten jedoch keine Thromben oder Emboli oder arteriosklerotischen Veränderungen, welche die ischämischen Veränderungen in dem vorliegenden Maße erzeugen könnten (KOEBERLE, 1959a).

b) Histologische Befunde

Histologisch zeigt das Myocard bei der chronischen Chagasmyocarditis eine Infiltration, die in ihrer Intensität schwankt und von der diffusen zur granulomatösen Form reicht. Lymphozyten und mononukleäre Zellen sind über das Myocard verstreut. An den Verdichtungsherden sieht man vorwiegend monozytäre Zellen. Die Muskelfasern sind hier degeneriert, vielfach bis zur Nekrose. Gelegentlich stellen sich hier Plasmazellen, eosinophile und neutrophile Zellen ein. Die Infiltrationsherde sind in manchen Fällen spärlich oder reichlich, in anderen wieder gar nicht vorhanden. Es kann sich auch ein spezifisches Granulom entwickeln (LARANJA et al., 1955; ELKELES, 1959; JAFFE et al., 1961). KOEBERLE (1959a) spricht von umschriebenen Granulationsherdchen oder Chagasgranulomen vom epitheloiden oder Riesenzelltyp. In den Verdichtungsherden sind die Kapillaren stark erweitert und mit Blut gefüllt, und das Ödem ist stärker als das der Umgebung. Im gesamten Myocard finden sich Zeichen der Zirkulationsstörung wie Ödem, Hyperämie und Blutungen. Die Arterien, Arteriolen und Venolen

zeigen eine perivaskuläre Infiltration, doch nur geringgradige und unregelmäßige Zeichen der Schädigung (ANDRADE & ANDRADE, 1955; GOULD, 1960). JAFFE et al. (1961) bemerkten jedoch deutliche Veränderungen der Gefäße, insbesondere der Arterienwände. Die Intima oder sämtliche Wandschichten waren vermehrt, und dieses wurde als Zeichen einer Arteriitis bzw. einer Phlebitis gedeutet. Mitunter stellen sich ausgedehnte, anämische Herzmuskelnekrosen dar. Weiterhin sind ausgedehnte Fibrosen im Myocard, besonders der linken Kammer und des rechten Vorhofes zu bemerken, sowie die oft weitgehende fibröse Umwandlung der verschiedenen Abschnitte des Reizleitungssystems, vor allem des Sinusknotens.

Das Endocard ist vielerorts zu einem fibrösen, kollagenreichen Gewebe umgewandelt. Die subendocardiale Region enthält degenerierte Muskelfasern, wie auch geweitete und strotzend mit Blut gefüllte oder auch thrombisierte Gefäße. In späteren Stadien sieht man eine subendocardiale Fibrose. Oft bestehen hämorrhagische Herde und lymphoretikuläre Infiltrate, Anzeichen eines Infarktes. Die Schädigung steht jedoch in keinem Verhältnis zu den vaskulären Läsionen in dem benachbarten Myocard.

Das Pericard ist ödematös verändert und weist Rundzelleninfiltrate auf. Es bestehen in einer schmalen äußeren Zone des Epicards Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen (LARANJA et al., 1956; GOULD, 1960). Die Veränderungen der äußeren Zone sind fast immer ohne direkten Zusammenhang mit den Infiltrationen des Herzmuskels. Sie gehen später in die bekannten Sehnenflecken über.

Im Verhältnis zu den Veränderungen sind die Parasiten selten zu finden. ANDRADE & ANDRADE (1955), die 28 Fälle chronischer Chagasmyocarditis untersuchten, fanden in nur 19 % der Fälle Parasitennester.

ba) Veränderungen im Muskelgewebe

Diese der chronischen Chagasmyocarditis eigentümlichen, ursächlich

jedoch ungeklärten Veränderungen waren der Anlaß für eine große Anzahl von Untersuchungen und Experimenten, deren Ergebnisse jetzt die Grundlage verschiedener Erklärungsversuche bilden.

ANDRADE & ANDRADE (1955) meinen, daß die Entwicklung der chronischen Chagas-Cardiopathie auf zwei Grundarten der Schädigung beruht. Einmal liegt an den Stellen der Infiltration eine Entzündung auf Grund eines allergischen Mechanismus vor, zum anderen eine einfache Degeneration ohne entzündliches Infiltrat auf Grund einer ischämischen Schädigung. Diese soll in der Dilatation der Gefäße und der Stasis des Blutes ihre Ursache haben. Das Antigen, welches die allergische Entzündung verursacht, wird beim Platzen der parasitenbeladenen Muskelfasern frei und wirkt auch auf die Ferne.

Die ischämische Läsion hat oftmals das Aussehen eines mikroskopischen Infarktes, der, wie auch die allergische Läsion, reparativ ersetzt wird. Das Endresultat, die Fibrose, findet man fleckförmig über den ganzen Herzmuskel zerstreut. Die Autoren weisen auf die Möglichkeit hin, daß die ischämischen Veränderungen in einer bestimmten Phase der Entwicklung des Prozesses eine grundlegende Bedeutung bekommen könnten. Ein im circulus vitiosus arbeitender Mechanismus würde die Myocardveränderungen, unabhängig von den Schäden entzündlicher Art, zu einem progressiven Verlauf führen. Die fibrotischen Veränderungen an der Spitze des linken Ventrikels betrachten ANDRADE & ANDRADE als sekundär zur Muralthrombose. Diese verlegt die Öffnungen der kleinen Gefäße zur Herzhöhle und liefert so die subendocardialen Fasern der Ischämie aus.

An einen allergisierenden Faktor läßt auch das Ergebnis des Experimentes von TORRES (1958) denken. Dieser bemerkte bei Hunden und Mäusen, die er mit Tr. cruzi infiziert hatte, eine Sensibilitätsreaktion wie gegenüber fremdem Protein. Schon früh war die Permeabilität der Kapillaren des Myocards, Endocards und Epicards erhöht, es traten Stauung, Stasis, Infiltration durch mononukleäre Zellen und Vasokonstriktion ein. Mit der Gegenwart von Gewebsformen von Tr.

cruzi war die Reaktion nicht in Verbindung zu bringen. Sie erschien vielmehr nach 11 bis 13 Tagen, als einige Vermehrungszyklen von Tr. cruzi vollendet waren,und somit Protein, das bei der Zerstörung der Leishmaniaformen frei wird, als Allergen gewirkt hatte.

Die Vermutung, daß durch den Befall mit Tr. cruzi, d.h. durch die Zerstörung der Leishmaniaformen ein Allergen frei wird, veranlaßte wohl TORRES & TAVARES (1958), die Hypothese zu prüfen, daß Patienten mit chronischer Chagasmyocarditis wiederholt Infekte erleiden - eben durch die Triatomen, welche in menschlichen Behausungen leben. Sie impften 7 Makaken mit 3 verschiedenen Stämmen von Tr. cruzi. Die Affen wurden 1 bis 9 mal geimpft und 35 bis 252 Tage nach der Infektion getötet. An Veränderungen des Herzens fand sich eine diffuse interstitielle Myocarditis und eine Lymphstauung, eine Infiltration mit Makrophagen und Plasmazellen bei einem minimalen Verlust an Herzmuskelfasern. In manchen Fällen war das Infiltrat auch perivaskulär verteilt. Die Leishmaniaform von Tr. cruzi war im Herzmuskel sehr rar. Die Myocarditis zeigte nicht die disseminierte Fibrose, wie sie am menschlichen Herzen bei chronischer Chagaskrankheit zu beobachten ist. Es fand sich jedoch bei den Affen eine Abhängigkeit der Herzveränderungen von den Impfintervallen. Die Läsionen waren stärker, wenn kurze Intervalle gewählt worden waren, bei langen Pausen traten sie nur leicht in Erscheinung. Anscheinend kommt es hierbei zu einer aktiven Immunisierung.

KOZMA (1962) dagegen zeigte, daß bei experimentell mit Tr. cruzi infizierten Meerschweinchen ein positiver Ausfall der Diffusions-Präzipitation-Gel-Reaktion nach OUTCHERLONY gegen homologen Herzextrakt auftritt. In seiner Versuchsreihe reagierten nach 3 Monaten 56 %, nach 4 Monaten 76 %, nach 6 Monaten 73 %, nach 8 Monaten 83 % und nach 10 Monaten 80 % der jeweils überlebenden Tiere mit einem positiven Ausfall der Reaktion. Der Prozentsatz der im Blut nachweisbaren Parasiten nahm schon vor dem 8. Monat ab, später waren keine Parasiten mehr aufzufinden.

Bei einer Gruppe von 45 an einer chronischen Myocarditis leidenden Patienten, von denen 32 eine positive Komplementbindungsreaktion aufwiesen, zeigten 27 einen positiven Ausfall der Diffusions-Präzipitation-Gel-Reaktion gegen homologen Herzextrakt. Mit 84 % wurde hier fast das gleiche Ergebnis erzielt wie im Tierexperiment.

Hieraus schließt der Autor, daß nach dem Verschwinden der Parasiten aus dem strömenden Blut im Herzen noch Veränderungen vor sich gehen, die zum Abbau von Herzmuskelsubstanz führen. Der Prozeß der chronischen Myocarditis wird also nicht durch die im Blut zirkulierenden Parasiten und nicht direkt durch die intrazellulären Leishmaniaformen hervorgerufen, sondern indirekt mit Hilfe der durch die Parasiten freigesetzten Herzmuskelsubstanzen und die dadurch gebildeten organspezifischen Antikörper.

Eine in Bezug auf die auslösenden Faktoren andere Auffassung vertreten JAFFE et al. (1961). Nach ihrer Meinung sind die Zirkulationsstörungen wie Ödem, Hyperämie, Veränderungen der Gefäßwände des Pericards, Blutungen in das Pericard usw. auf die im Blute kreisenden Parasiten zurückzuführen. Diese können selbst toxisch wirken oder auch Stoffe abscheiden, die toxisch sind. Ob diese toxischen Stoffe direkt wirken oder über einen allergischen Mechanismus, lassen die Autoren offen. Der Reiz für die vor allem im akuten Stadium gut nachzuweisende Granulombildung soll von den nekrotischen Zellen und den toten Leishmanien ausgehen. Durch Injektion eines Extraktes aus homologer Herzsubstanz gelang es, bei Versuchstieren einen myocarditischen Prozeß zu erzeugen. Die gleichen Tiere wiesen in über 50 % eine positive Präzipitations-Diffusionsreaktion gegen Herzextrakt auf. In einem weiteren Experiment hatten 90 Tage nach der Infektion mit Tr. cruzi 42 von 50 Meerschweinchen eine positive Diffusions-Präzipitationsreaktion gegen Herzextrakt. Von den nach 120 Tagen noch lebenden 38 waren für die gleiche Reaktion 18 positiv. Nach 150 Tagen lebten noch 30 Tiere. 16 von ihnen zeigten noch eine positive Reaktion.

Bei chronisch chagaskranken Menschen ließ sich die positive Diffusions-Präzipitationsreaktion in 51 % (15 von 29 Patienten) nachweisen. Da diese Reaktion so lange anhalten soll, als parasitierte Muskelzellen zugrunde gehen,und deren Inhalt resorbiert als Antigen wirkt, sehen JAFFE et al. die Myocarditis bei Chagaskrankheit als einen autoallergischen Prozeß an. Fehlt die genannte Reaktion, so liegt eine andere Ätiologie vor.

Die Experimente FRIEDRICHs et al. (1964) stellen jedoch in ihrem Verlauf die Vergleichbarkeit des Verlaufes der Chagaskrankheit am Versuchstier, in diesem Falle der Maus, mit dem Verlauf beim Menschen sehr in Frage. Sie verfolgten die Infektion der Maus bis zum 338. Tage. Die akute Phase der Infektion, in welcher die größte Parasitämie am 20. bis 40. Tage bestand, klang mit dem Absinken der Parasitämie bis zum 50. Tage ab. Im Gegensatz zur folgenden chronischen Phase zeigte das Herz in der akuten nur gelegentlich Leishmaniaformen von Tr. cruzi und eine geringe fokale Beteiligung des Muskels, des Subendo- und des Epicards neben einer verstreuten Infiltration mit mononukleären Zellen und Neutrophilen. Erst mit der längeren Dauer der Infektion mehrten sich die Erscheinungen der Entzündung, des Ödems, der Degeneration und der Nekrose, und die Myocardiopathie erreichte zwischen dem 240. und 338. Tag ihren Höhepunkt. Eine unzusammenhängende Bindegewebsbildung erschien im Subendocard vom 6. Monat an. Intrazelluläre Parasitennester waren in dieser Phase bei 42 % der Tiere im Herzmuskel zu beobachten.

In der chronischen Phase wies aber auch die Skelettmuskulatur einen höheren Gehalt an Parasiten und eine Steigerung der entzündlichen, der degenerativen und der nekrotischen Veränderungen auf, ein Befund, der bislang für den Menschen nicht bekannt ist.

bb) Veränderungen an den Ganglien

Die Untersuchungen an den Ganglienzellen des Herzens führten, im Gegensatz zu der bislang vermuteten allergischen Schädigung des

Herzmuskels bei der chronischen Chagasmyocarditis, manche Autoren zu der völlig neuen Vorstellung der neuralen Genese dieses Leidens.

In seinen Untersuchungen über das vegetative Nervensystem des Herzens kam KOEBERLE (1957a, 1959a) zu einem bemerkenswerten Ergebnis. Er überprüfte die Ganglienzellen an der Hinterwand des rechten Vorhofes zwischen vena cava superior und vena cava inferior bei 30 Chagaskranken und 5 Vergleichsfällen und zählte bei den Chagaskranken einen Mittelwert von 1.175 gegenüber 4.523 Ganglienzellen bei den Vergleichsfällen.

Die Denervierung ist für ihn die wesentliche, nicht aber die alleinige Ursache der Cardiomegalie. Es handelt sich daher um ein neurogenes Herzleiden, um den besonderen Fall einer Cardiopatia parasympathicopriva. Der Herzmuskel kann sich infolge Denervierung nicht mehr den wechselnden Anforderungen des Kreislaufes anpassen, und so kommt es bei Belastungen, besonders bei plötzlichen, zur Überdehnung. Diese soll den auslösenden Reiz zur Hypertrophie darstellen. Die Überdehnung ist besonders stark im Bereicht des rechten Vorhofes und auch der rechten Herzkammer. Das normale Gewichtsverhältnis zwischen rechter und linker Kammer beträgt 1:2. Beim Chagasherzen findet sich dagegen ein Verhältnis von 1 : 1,5. Aus dem oben Gesagten läßt sich auch der bei chronischer Chagaskrankheit oft niedrige Blutdruck verstehen.

Die Tatsache, daß trotz geringerer Hypertrophie des linken Ventrikels ischämische Läsionen dort häufiger auftreten, erklärt KOEBERLE so, daß er auf das Verhältnis der Muskelmasse der beiden Ventrikel zur Zeit der Geburt, nämlich 1:1, hinweist. Der rechte Ventrikel sei also bei einem Verhältnis von 1,5:2 immer noch besser durchblutet, und der linke Ventrikel arbeite konstant näher an seiner Leistungsgrenze (Druck Pulmonalis: Aorta wie 1:4). So seien die Veränderungen im Spitzenbereich der linken Kammer die Folgen einer relativen Coronarinsuffizienz. Dabei sind die Durchblutungsstörungen nicht die Folge der Hypertrophie. (Für KOEBERLE sind die oft als entzündliches

Infiltrat imponierenden Veränderungen kleinste ischämische Nekrosen in Resorption). Hypertrophische Herzen weisen oft keine hypoxämischen Läsionen auf. Die Durchblutungsstörungen sind lediglich auf den erhöhten Sympathicotonus und die dazu kommende plötzliche Belastung wie z. B. eine Tachycardie zurückzuführen, die den Sauerstoffbedarf über die Leistungsgrenze steigern können. Letztere wird dann am ehesten im linken Ventrikel erreicht, und so geraten das Reizleitungssystem und der Sinusknoten in eine Sauerstoffnot.

Pathophysiologisch hat die Zerstörung der Ganglienzellen des Herzens zur Folge: Eine Beschleunigung der Herzfrequenz (Dauertachycardie oder anfallsweise Tachycardie), einen erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels, eine Anfälligkeit für ektopische Reizzentren mit Extrasystolen, eine erhöhte Empfindlichkeit für Noradrenalin und Adrenalin infolge Überwiegens des Sympathicus.

Bekanntlich kann es in dem noch nicht fortgeschrittenen Stadium der Cardiopathia chagasica zu einer Umwandlung eines partiellen Blockes in einen totalen und wieder umgekehrt kommen. Dieses zeigt an, daß die hypoxämische Schädigung noch keine endgültige ist. Während des vorübergehenden totalen Blockes reicht die Sauerstoffzufuhr gerade noch für den Strukturstoffwechsel, nicht aber für den Funktionsstoffwechsel aus. Über 50 % der totalen Unterbrechungen des Reizleitungssystems liegen im rechten Schenkel. Dieser wird zu 95 % der Fälle ausschließlich von einem Ast der linken Kranzschlagader versorgt, die Versorgung des linken Schenkels geschieht in den meisten Fällen von beiden Coronarien aus. Der Linksschenkelblock betrifft den Teil des Schenkels, der von der linken Kranzarterie versorgt wird. Nach Schädigung des Sinusknotens kann die Herzfrequenz auf 30 bis 40 Schläge pro Minute und weniger absinken. So tritt eine Bradycardie nach einer Tachycardie auf. Beim Manne verläuft die "Chagascardiopathie" meist infolge starker Belastungen schwerer. Bei ihm überwiegt die Bradycardie, bei Frauen die Tachycardie.

Wohl durch die Befunde KOEBERLEs angeregt stellte DE ALCANTARA

(1959, 1961) Untersuchungen über das Ausmaß der Ganglienzellzerstörung im Herzen von chagaskranken Ratten an, die zu einem ähnlichen Resultat führten. 20 Ratten im gesunden Zustand besaßen im Mittel 5501 Ganglienzellen pro Rattenherz. Die gleiche Anzahl chronisch infizierter Tiere, die 2 bis 8 Monate nach der Infektion getötet worden waren, wies einen Mittelwert von 2642 Ganglienzellen, das sind 49 % des Normalwertes pro Herz auf. Und in einer Gruppe von 20 akut erkrankten Tieren fand der Autor, daß hier 57 % der noch vorhandenen Ganglienzellen irreversibel geschädigt und nur noch 1849 Ganglienzellen im Mittel, das sind 33 % des Normalwertes, unversehrt waren.

Ein weiterer Versuch bestätigt das Ergebnis des erstgenannten. Die Durchschnittszahl an Ganglienzellen im ungeschädigten Rattenherzen betrug bei 20 gesunden Ratten 5216. Bei 20 Ratten, die 2 bis 8 Monate nach der Infektion getötet worden waren, entfielen im Durchschnitt auf jedes Rattenherz 2386 Ganglienzellen. Für die an akuter Chagaskrankheit gestorbenen Ratten zählte man, geschädigte und nicht geschädigte zusammengenommen, im Mittel 3350 Ganglienzellen, ungeschädigte nur 1664. Prozentual ausgedrückt ergibt das eine Abnahme an Herzganglienzellen um 55 % bei den chronisch erkrankten Ratten und um 68 % bei den akut erkrankten. Daraus folgert nun der Autor, daß die Zerstörung der Ganglienzellen nicht von der Dauer der Erkrankung abhängig sei, sondern hauptsächlich in der akuten Krankheitsphase stattfinde.

Von diesem Ergebnis weicht aber der Befund, den DOMINGUEZ & SUAREZ (1963) erhoben, im Hinblick auf die Frage der Pathogenese erheblich ab. Diese untersuchten histologisch die Herzen von 2 akuten und 22 chronischen Fällen von Chagaskrankheit beim Menschen und von 32 experimentell infizierten Meerschweinchen. In beiden menschlichen akuten Fällen sahen sie in der Nähe von ausgedehnten, Parasiten enthaltenden Infiltraten guterhaltene Ganglienzellen. Auch bei der Anwesenheit eines Parasiten im Kapselraum, die in einem Falle

beobachtet wurde, blieb die Ganglienzelle unberührt. Sie beobachteten ferner regressiv veränderte Ganglienzellen mit Zellschwellung, Chromolysis, Randstellung des Kernes usw..Die so veränderten Zellen befanden sich manchmal in der Nähe von Gefäßen, die eine Endothelschwellung und perivaskuläre Infiltrate aufwiesen. Regressive Veränderungen der Ganglienzellen zeigten sich auch bei perigangliónären Infiltraten oder wenn die Infiltrate schon in die Kapsel eingedrungen waren. Myocardiale und pericardiale Nervenfaserbündel hatten sich in Form einer Peri- und Endoneuritis mit ausgedehnten lymphatischen Infiltraten beteiligt.

Unter den chronischen, von der Chagasmyocarditis erzeugten Veränderungen waren ebenfalls nur regressive Veränderungen inmitten von dichten entzündlichen Infiltraten zu erblicken. Zum Teil waren die Ganglienzellen auch völlig ungeschädigt. Die gleichen Befunde, nämlich schwer bis zur Neuronophagie regressiv veränderte, andererseits wieder unversehrte Ganglienzellen erschienen bei der begleitenden fibrösen Pericarditis. Die Nervenfaserbündel waren in der gleichen Weise wie im akuten Stadium beteiligt.

Diese Befunde lassen die Autoren die Existenz eines Neurotoxins ablehnen.

Ähnliches ergaben auch die Untersuchungen JAFFEs (1961) und seiner Mitarbeiter (JAFFE et al., 1961). Bei 2 Fällen von akuter, 22 Fällen von chronischer Chagaskrankheit beim Menschen und 32 experimentell infizierten Meerschweinchen wurden Serienschnitte von den Ganglien neben der vena cava inferior - diese Ganglien hatte auch KOEBERLE (1959a) untersucht - angefertigt. Die Ganglien waren in weniger als der Hälfte der Fälle verändert, und das auch nur, wenn pathologische Befunde im Pericard waren. Eine Periganglionitis war häufig zu beobachten, die bei Ausdehnung auf das Ganglion eine oder zwei Ganglienzellen schädigte.

Die von JAFFE zitierten Befunde SUAREZ' führen zu dem gleichen Ergebnis. Dieser untersuchte bei 10 weiteren Fällen mit der klinischen

Diagnose der Chagaskrankheit Ganglienzellgruppen des Herzens in Serienschnitten. In einer von diesen, die auch KOEBERLE untersucht hatte, konnte er sechsmal keinen pathologischen Befund erheben, sah er einmal eine geringgradige Veränderung, eine Periganglionitis mit akuten Veränderungen, ein akut und ein chronisch verändertes Ganglion; in zwei weiteren Ganglienzellgruppen war zwölfmal keine, zweimal eine geringgradige, viermal eine akute und zweimal eine chronische Veränderung zu erkennen. Die Mehrzahl der Veränderungen hatte also akuten Charakter, auch in der chronischen Phase der Myocarditis. Die Ganglienschädigungen traten nur an Stellen auf, an denen auch bereits pericardiale Veränderungen bestanden. Die Veränderungen sollen vom Pericard auf die Ganglienzellen übergreifen.

Aus diesen Befunden folgert nun JAFFE, daß so unregelmäßige und wenig ausgedehnte Zerstörungen nicht die Ursache der Chagasmyocarditis sein können. Auf Grund ihres akuten Charakters kann man die Veränderungen bei der chronischen Myocarditis nicht als Ursache ansehen, sondern muß sie als sekundär zur Myocarditis betrachten.

Auch ALENCAR (1960) konnte, im Gegensatz zu den Befunden DE ALCANTARA's an der Ratte, bei der akuten Chagaskrankheit der Maus keine Veränderungen der Ganglienzellen des Herzens feststellen. An den Herzen von Mäusen fand er Rundzellen und Histiozyten die Ganglien wohl zahlreich infiltrieren, aber die Nervenzellen behielten bei spezifischen Färbemethoden ein normales Aussehen. Der Entzündungsprozeß war nicht spezifisch für die Herzganglien, sondern im gesamten Myocard vorhanden. Er begann am 15. bis 30. Tag sich um die Ganglien zu konzentrieren.

An dieser Stelle sei auch noch auf die Befunde von FRIEDRICH et al. (1964) an den Herzganglien der Maus verwiesen, der bei einem hohen Befall der Muskulatur keine morphologisch sichtbare Schädigung feststellen konnte. Ob aber auch die Zahl der Ganglienzellen sich erhalten hatte, wurde nicht untersucht.

B. Die Beteiligung der Hohlorgane

Neben der Schädigung des Herzens in der chronischen Phase der Chagaskrankheit wird heute von einigen Autoren auch noch eine Beteiligung des Darmrohres und der übrigen Hohlorgane angenommen (KOEBERLE & NADOR, 1956; ESCOSTEGUY & ERTHAL, 1959; VIEIRA et al., 1962). Der Gedanke einer Beteiligung dieser Organe stammt schon von CARLOS CHAGAS (KOEBERLE, 1959a) selbst, war aber lange in Vergessenheit geraten. CHAGAS schreibt 1916 über die klinischen Erscheinungen am Ösophagus:

"Eine andere Erscheinung, die wir bei der akuten Infektion Erwachsener beobachten, ist die akzentuierte Dysphagie für feste Speisen und auch für flüssige. Das Schlucken fester Nahrung erfordert die Unterstützung durch einen Schluck Wasser, wobei die Patienten berichten, daß die Nahrung im Ösophagus stecken bleibt und zu außerordentlich schmerzhaften Sensationen führt. Selbst das Schlucken von Flüssigkeiten und sogar Wasser kann Schwierigkeiten bereiten, die gar nicht so selten unüberwindlich sind, wobei nur ein Kunstgriff hilft, nämlich sehr vorsichtiges Schlucken von kleinen Flüssigkeitsmengen."

CHAGAS weist auch schon auf die mitunter beträchtliche Ektasie des Ösophagus oberhalb der Cardia hin, wie auch auf spastische Zustände der Cardia. Der Anhalt der Speise kann auch in jeder anderen beliebigen Höhe des Ösophagus erfolgen.

Das "Mal de engasgo", die in Brasilien weitverbreitete Dsyphagie, wird heute von vielen Autoren als eine Manifestation der chronischen Chagaskrankheit angesehen. Dabei bestehen die Schluckbeschwerden anfangs nur für feste Speisen, und erst später auch für flüssige. Ähnlich sind die Beschwerden auch beim Megacolon. Hier kann sich der feste Kot über längere Zeit, in manchen Fällen sogar bis zu Monaten halten und erst bei einer relativen Verflüssigung (durch Amöbenruhr, nekrotisierende Colitis usw.) ohne Schwierigkeiten entleert werden (KOEBERLE, 1959a).

Chagas machte seine Beobachtungen in Brasilien, und dort decken sich die Verbreitungsgebiete des Trypanosoma cruzi mit denen der Dysphagie und der Mega-Organe (DE PAULA & SILVA, 1958; KOEBERLE, 1959a). In anderen Teilen Südamerikas, in denen das Tr. cruzi ebenfalls heimisch ist, wie z. B. in Venezuela, werden kaum Träger dieser Erscheinungen angetroffen (KOEBERLE, 1959a; PRATA, 1959, 1960; JAFFE, 1961). Eine auch nur annähernde Erklärung hierfür konnte bisher noch nicht gegeben werden.

1. Ösophagus

Die Störungen des Ösophagus, welche in dem klinischen Material überwiegen, sind, wohl auch infolge ihrer Auffälligkeit, von den Störungen der Hohlorgane bei chronischer Chagaskrankheit am besten untersucht.

a) Klinisch erfaßte Störungen des Ösophagus bei Chagaskrankheit

Für die klinische Untersuchung bildeten die schon von CHAGAS beobachteten Symptome eine wertvolle Grundlage.

Ein von BETTARELLO et al. (1962) durchgeführter Vergleich der Ösophaguspassage von 10 Chagaskranken und Gesunden ergab einige Unterschiede: Die Chagaskranken zeigten ein Anwachsen des Kalibers der Speiseröhre. Der Sphinkter zum Magen öffnete sich weniger oft, auch die Zahl der Passagen war geringer. Die peristaltischen Wellen traten spontan zehnmal und als Wiederholung fünfmal häufiger auf, zeigten dafür aber eine geringere Höhe. Bei 6 Chagaskranken hatte der Schluckakt keinen Effekt. Eine Antiperistaltik wurde nicht bemerkt.

Die Entleerungsverzögerung scheint ein beständiges Merkmal zu sein. MORALES et al. (1961) trafen sie bei einem Vergleich zwischen 100 in der Komplementbindungsreaktion positiven und 100 seronegativen Patienten vierzehnmal bei den in der Komplementbindungsreaktion positiven an. Dabei war das Kaliber der Ösophagi kaum weiter als bei den Kontrollpersonen.

LAUAR et al. (1959) sehen eine Entleerungsverzögerung als schon dringend verdächtig auf Chagaskrankheit an. Diese soll nach Meinung vieler Autoren auf einer Disorganisation der Peristaltik und der Öffnung des Sphinkters beruhen. Der dabei unterstützende sogenannte Spasmus des Sphinkters soll nach KOEBERLE (1957a) nur eine Achalasie darstellen, da sich der Sphinkter schon mit leichtem instrumentellen Druck öffnen läßt.

Ähnliches kann schon beim Säugling beobachtet werden. Hier treten bei positiver Komplementbindungsreaktion häufige Regurgitationen auf. Die Ursache soll in einer Übertragung der Chagaskrankheit in utero liegen (ATIAS & ALMONTE, 1962).

Häufig sind die Erscheinungen des Megaösophagus wie auch der anderen Mega-Organe mit denen der chronischen Chagasschen Cardiopathie verbunden. Darüber und über die Verbindung mit dem positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion berichten viele Autoren. Einige repräsentative Angaben sind in der Tab. 3 zusammengefaßt.

| Autor | Anzahl der Untersuchten männl./weibl. | Positive KBR | Chagas-Cardiopathie | Mega-ösophagus, Dysphagie | Mega-colon |
|---|---|---|---|---|---|
| BENCHIMOL et al., 1954 | 32 | 24 | 32 | 3 | - |
| BETTARELLO et al., 1962 | 10<br>6 / 4 | 10 | - | 10 | 3 |
| CARDOSO 1959 | 52 | 52 | 42 | | 52 |
| MARQUES[+] | 23 | 23 | - | 20 | 5 |
| MINEIRO 1958 | 1514<br>810 / 704 | 1514 | 808 | 1514 | 141 |
| MORALES et al., 1961 | 14 | 14 | 9 | 14 | - |
| PORTO & PORTO 1962 | 47 | 42 | - | 47 | - |
| PRATA 1960 | 20<br>97 | -<br>- | 20<br>35 | 6<br>97 | -<br>- |
| RASSI & CARNEIRO 1956 | 106<br>82/24 | 106 | 89 | 34 | 6 |
| DE REZENDE 1956 | 85 | 76 | - | 85 | - |
| DE REZENDE & RASSI 1958 | 277<br>170 | 190<br>152 | -<br>63 | 53<br>- | -<br>ja |

Tab. 3: Zusammenstellung der Angaben einiger Autoren über das Zusammentreffen von positiver Komplementbindungsreaktion(KBR), Chagasscher Cardiopathie, Megaösophagus und Megacolon.
[+] = zitiert nach DE PAULA E SILVA (1958)

b) Pharmakologische Befunde

Nachdem BRAZIL (1953, 1954) eine Steuerungszone für die Peristaltik des Ösophagus ermittelt und gezeigt hatte, daß die Aperistalsis des Ösophagus durch einen vagalen Block desselben bedingt ist, anästhesierte er die Cardiaregion normaler Individuen oder injizierte Atropin in die Vene und fertigte dann ein trisegmentares Ösophagogramm an. Er erhielt Ösophagogramme ähnlich denen der Aperistalsis. Somit schien ihm auf pharmakologischem Wege erwiesen, daß die Aperistalsis des Ösophagus eine Folge der Schädigung der nervösen Strukturen des Organes ist.

So nimmt er einen außergewöhnlichen Tropismus des Tr. cruzi auf das intramurale System der Herzganglien an.

c) Pathologische Befunde

Schon 1914 hatten MAYER & ROCHA LIMA Leishmanien in der glatten Muskulatur des Darmes beobachtet. HURST hatte 1925 darauf hingewiesen, daß die Pathogenese des Megaösophagus mit der Zerstörung der intramuralen Ganglien ihren Anfang finde.

Die Untersuchungen KOEBERLEs zeigten bei Laboratoriumstieren 7 bis 9 Tage nach der Infektion mit Tr. cruzi parasitäte Pseudozysten in der glatten Muskulatur von Hohlorganen in sehr großer Zahl und in verschiedenen Entwicklungsstadien. In der nächsten Umgebung geplatzter Pesudozysten fanden fanden sich gut erhaltene Leishmanien. Diese wurden mit dem Säftestrom in den Zwischenzellräumen weitergeschwemmt, und man sah sie daher auch noch in der weiteren Umgebung der geplatzten Zelle. An Degenerationserscheinungen zeigten sie den Verlust der Färbbarkeit des Kernes und des Blepharoplasten bis zur vollständigen Auflösung des Zelleibes. Die zerfallenden Leishmanien gelangten mit dem Lymphstrom in den Bereich zwischen innerer und äußerer Muskelschicht, also auch in den Bereich des Auerbachschen Plexus und lösten sich auf (KOEBERLE, 1956b; 1959a). Gleichzeitig wurden in ihrer unmittelbaren Umgebung die

vegetativen Ganglien schwer oder sogar bis zur völligen Auflösung geschädigt. Die Ganglienzellen, die nur ein wenig entfernt waren, zeigten keinerlei Schädigung.

Die Ausbreitung der Parasiten auf dem Lymphweg hatten schon zuvor ROMANA & DE MONDOLFE (1951) beschrieben.

Über die Verminderung der Ganglienzellen beim menschlichen Ösophagus gaben Serienschnitte aus dem oberen, mittleren und unteren Drittel Auskunft. KOEBERLE & PHENA (1959) untersuchten 10 Fälle von Megaösophagus und 5 Kontrollfälle. Bei den letzteren betrug die Zahl der Ganglienzellen in einem 1 mm hohen Ring im oberen Drittel 429, im mittleren 795 und im unteren 1037, das entspricht einem Verhältnis von 1:1,9 : 2,4. Die Zahlen entsprechen der physiologischen Zunahme der Muskulatur von oral nach aboral. Bei den Chagaskranken mit hochgradigem Megaösophagus betrug dagegen die Anzahl 0,8 : 2,8 : 5, 7. Die Cardia wurde also nicht bevorzugt. Es kommt in der ganzen Speiseröhre zur Zerstörung der intramuralen Ganglienzellen. Diese soll einmal den Verlust der koordinierten peristaltischen Bewegung, zum anderen eine Übererregbarkeit der denervierten Muskulatur zur Folge haben. Die Megabildung schreitet in den Maße fort, wie das Organ belastet wird. So ist die Megabildung der Speiseröhre und des Colons häufiger als die der Gallenblase oder der Harnwege.

Die KOEBERLEsche Entzündungsstraße soll auch der Ort eines allergischen Geschehens sein. DE BRITO & VASCONCELOS (1959) entdeckten in ihrem Bereich eine interstitielle fokale Myositis mit Granulomen, verbunden mit einer nekrotisierenden Arteriitis. Die Media war in der Nachbarschaft des Plexus oder auch neben der Serosa geschädigt. In vermehrten Maße waren Histiozyten, Lymphozyten und Eosinophile zu finden.

Neben der Dysperistalsis zeigt der Ösophagus bei Chagaskrankheit in vielen Fällen auch eine Hypertrophie seiner Muskulatur. Die Untersuchungen von PEREIRA & GONCALVES (1958) zeigten, daß die Muskulatur des Megaösophagus im unteren Drittel nicht nur eine Hyper-

trophie, sondern auch eine Hyperplasie erfahren hatte. Bei den 12 untersuchten Fällen war die Zahl der Muskelfasern um nahezu das sechsfache im Verhältnis zum Normalfall angewachsen. Hier könnte also, so glauben die Autoren, die gleiche Gesetzmäßigkeit herrschen, wie sie LINZBACH für das Herz gezeigt hat.

Auch KOEBERLE (1960) ist der Ansicht, daß die Verdickung der Muskulatur des Megaösophagus auf einer Hyperplasie und nicht auf einer Hypertrophie beruht. Es wird eine Verdickung bis zu 10 mm erreicht. Bei einem Vergleich zwischen 10 Megaösophagi und 5 normalen wurde bei den normalen ein Verhältnis von äußerer zu innerer Lage von 1:0,8, beim Megaösophagus von 1:3,7 gefunden.

Im Tierversuch konnten OKUMURA & CORREA NETO (1961) bei zwei Hunden, die am 90. und 140. Tag nach der Infektion starben, eine Erweiterung des Ösophagus beobachten. Das Kaliber war vergrößert, die Wandstärke jedoch, vor allem der Mukosa, vermindert.

2. Magen

Nur wenige Berichte weisen auf eine Einbeziehung des Magens in die Chagaskrankheit hin.

Auf klinischem Wege legte PORTO (1955) die Beteiligung des Magens nahe, als er bei 23 Patienten mit positiver Komplementbindungsreaktion auf Magenbeschwerden stieß, für die er keine andere Ursache finden konnte.

Diese Erklärung PORTO s scheint ihre Bestätigung in den histologischen Untersuchungen von DE BRITO & VASCONCELOS (1959) zu finden, die ergaben, daß die interstitielle fokale, granulombildende Myositis mit nekrotisierender Arteriitis vom Ösophagus auf den Magen übergreift.

Im Experiment hatten 30 Albinomäuse 2 Wochen nach der Infektion mit Tr. cruzi eine Nekrose des oberen Drittels des Magens. Histologisch waren Leishmaniaformen in der Serosa und den Muskelschichten,

wie auch im Herzmuskel, Ösophagus und Dünndarm zu sehen (LESSER & LUKEMAN, 1957).

Die Erweiterung des Magens ist nach Ansicht von KOEBERLE & NADOR (1956) ebenso wie die des Colons, Duodenums, Ureters als ein Symptom der Chagaskrankheit zu werten.

NUSSENZWEIG (zitiert nach OKUMURA & NETO, 1961) erhielt bei Mäusen, die mit Tr. cruzi unter konstanten Bedingungen infiziert waren, einmal vorwiegend einen Megagaster, in anderen Experimenten eine Megablase oder ein Megacolon.

3. Colon

Die Verbreitungsgebiete des Megacolons stimmen in Brasilien ebenso wie die Verbreitungsgebiete der anderen Mega-Organe mit den Endemiegebieten des Tr. cruzi überein.

Häufig tritt das Megacolon zusammen mit dem Megaösophagus sowie der Chagaskrankheit auf. Auf diese Vergesellschaftung weist die Tabelle 3 hin, in welcher die Angaben einiger Autoren über das Zusammentreffen der Erweiterung von Ösophagus und Colon mit sicheren Zeichen der Chagaskrankheit aufgeführt sind, sowie auch die Autoren DE PAULA E SILVA (1958), VEIGA & FIORILLO (1958), KOEBERLE (1959a).

Wenn auch Erweiterungen des Colons durch Tumor-Verschluß, Strangulationen, Narben, Verdrehungen des Darmes und dergleichen möglich sind, so zeigt das Chagas-Megacolon doch nichts, was auf eine derartige Genese hindeuten könnte (RAIA, 1955; KOEBERLE, 1958).

KOEBERLE (1958), wie auch DE REZENDE & RASSI (1958), nimmt für das Colon den gleichen Verlauf der Chagaskrankheit an wie für den Ösophagus und die anderen Hohlorgane. Auch im Colon ereigne sich eine Zerstörung der Ganglienzellen des Plexus Auerbach durch die nach dem Platzen der Muskelzelle frei werdenden Zerfallsprodukte der Parasiten. Das Fehlen der parasympathischen Ganglien führt zum Überwiegen des Sympathicus und so zur Übererreg-

barkeit der Muskulatur und zu unkoordinierten Bewegungen des Darmes. Unter der funktionellen Belastung, die mit der Festigkeit des Inhaltes wächst, hypertrophiert und dilatiert das Colon. Die Achalasie des Sphinkters wirkt dabei nur unterstützend, als sekundärer Faktor (KOEBERLE, 1956a). Eine komplette Denervierung führt nicht zu Hypertrophie und Dilatation.

Die Erweiterung des Colons beginnt stufenweise in den oberen Abschnitten und endet abrupt in den unteren. Die unteren Abschnitte sind stärker betroffen. Man findet in ihnen eine besonders starke Verdickung der Längs- und Ringmuskulatur. In manchen Fällen reichen Dilatation und Wandverdickung über den ganzen Dickdarm (RAIA, 1955).

Der Untergang der intramuralen Plexus beim erworbenen Megacolon wird von RAIA (1955) bestätigt. Dieser fand in einer Gruppe von 12 Patienten mit ausgeprägtem Megacolon die intramuralen Plexus durch dichtes Bindegewebe ersetzt. Es bestand eine Infiltration von neutrophilen Leukozyten, einigen Plasmazellen und Eosinophilen. Nervenzellen waren nur in wenigen Schnitten zu sehen. Sie wiesen aber - im Gegensatz zu den Befunden KOEBERLEs - degenerative Veränderungen wie Retraktion des Zytoplasmas oder Fehlen des Kernes auf. Einige Nervenplexus zeigten eine Infiltration durch Eosinophile und Lymphozyten. Dichtes Bindegewebe, zwischen das einige Zellen teils normaler, teils veränderter Erscheinung, wie mit tiefgefärbtem Zytoplasma und fehlendem Kern, eingestreut waren, formte die Nervenplexus. In anderen Fällen waren diese auch noch durch Eosinophile und Neutrophile entzündlich infiltriert. Dieser Prozeß spielte sich vor allem in einem 10 bis 20 cm breiten Segment über dem inneren Anussphinkter ab, konnte aber in wenigen Fällen bis zum Caecum reichen. RAIA nahm eine langsame, progressive Degeneration der Nervenplexus an. Die Denervierung sollte zu einem gestörten Ablauf der Peristaltik führen. Als Ursache zog er eine $B_1$-Avitaminose in Betracht. In einer späteren Studie erwähnt er das Tr. cruzi als Ursache solcher Veränderungen (RAIA, 1961).

DERRICH & BETTY (1957, zitiert nach OKUMURA & NETO, 1961) untersuchten bei 20.000 Mäusen das Colon und fanden in 65 Fällen (0,32%) ein Megacolon mit einer Agenesie des Plexus Myentericus (Megacolon congenitum).

Dagegen sahen dann OKUMURA et al. (1960) und OKUMURA & NETO (1961) bei 20 % der intraperitoneal mit Tr. cruzi infizierten Mäuse eine Erweiterung des Colons sowie der glatten Eingeweidemuskulatur, vor allem in der Gegend des Anus. Auch bei Hunden konnten sie ein Megacolon experimentell erzeugen.

4. Weitere Hohlorgane

Duodenum, Jejunum und Ileum, wie auch die Harnblase, der Ureter und auch die Bronchien weisen weniger häufig eine Megabildung auf als der Ösophagus oder der Enddarm, aber auch ihre Ausweitung soll eine Folge der Ganglienzellzerstörung sein. KOEBERLE (1959b) fand unter 250 an einer chronischen Chagaskrankheit leiden Patienten

| | | | |
|---|---|---|---|
| 69 | Patienten | mit einem | Megacolon |
| 61 | " | " " | Megaösophagus |
| 13 | " | " einer | Bronchiektasie |
| 7 | " | " einem | Megagaster |
| 2 | " | " " | Megaduodenum |
| 2 | " | " " | Megajejunum |
| 2 | " | " einer | Megavesicula |
| 1 | " | " einem | Megaureter (KOEBERLE, 1957b 1959b). |

RAIA (1955), der ursprünglich eine Megabildung auf Grund einer $B_1$-Avitaminose annahm, fand unter 205 Trägern eines erworbenen Megacolons

| | | |
|---|---|---|
| 69 | Träger | eines Megaösophagus |
| 7 | " | einer Achalasie |
| 3 | " | eines Megaduodenums |
| 2 | " | eines Megajejunums |
| 2 | " | eines Megaileums. |

Für das erworbene Megaduodenum, das durch eine chronische gastroduodenale Retention mit Erweiterung und Verlängerung des Duodenal-

bogens charakterisiert ist, konnten RAIA et al. (1961) keine organische Ursache finden. Sie halten die Chagasätiologie für wahrscheinlich.

Relativ häufig (s. oben) treten Bronchiektasien bei der Chagaskrankheit auf. KOEBERLE (1959b) verglich die Ganglienzellen in einem Abschnitt des rechten Hauptbronchus bei 3 Kontrollpersonen und 7 chronisch Erkrankten. Die Anzahl der Ganglienzellen betrug bei den 3 Kontrollpersonen im Durchschnitt 251 (178 : 275 : 301). Die 7 Chagaskranken besaßen im Durchschnitt 30 zum Teil geschädigte Ganglienzellen (5 bis 65). Dazu bestand ein hoher Parasitenbefall der Bronchial- und Gefäßmuskulatur. Die stete Belastung der Lunge soll nach dem Verlust derNervenzellen die Ektasien hervorrufen.

C. Die Beteiligung des Zentralnervensystems

Da im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung von der allergischen Genese der chronischen Chagasmyocarditis die Theorie KOEBERLEs die Ursache in der Zerstörung der Herzganglien sieht, darüber hinaus aber auch die Hohlorgane mit der Schädigung ihrer intramuralen Ganglien in das Bild der chronischen Chagaskrankheit mit einbezieht, erscheint es notwendig, der Wirkung des Trypanosoma cruzi auf die Ganglienzellen auch des Zentralnervensystems nachzugehen.

SCHWARTZBUND & KOEBERLE (1959) beobachteten bei Ratten am 7. oder 8. Tag nach der Infektion einen spastischen Gang besonders der Hinterbeine, der häufig mit einer schlaffen Lähmung der Extremitäten endete. Wenn diese Tiere nicht in der akuten Phase starben, konnte sich die Lähmung weitgehend oder scheinbar vollkommen wieder zurückbilden. Nur wenige überlebten die akute Krankheitsphase, die meisten gingen an zentralnervösen Veränderungen ein. Bei den noch überlebenden Ratten fand man die Zahl der Ganglienzellen im Zervikalmark um 28,8 %, im Dorsalmark um 27,7 % und im Lumbalmark um 35,6 % vermindert. Maximal sah man Zerstörungen von 71 % bzw. 64 % im Lumbalmark. Bei akuten Fällen schwereren Grades

findet man nach Aussage der Autoren eine schwere irreversible Schädigung aller oder fast aller Ganglienzellen, besonders auffallend im Lumbalmark.

Diese Veränderungen hatte schon VIANNA (zitiert nach SCHWARTZBUND & KOEBERLE, 1959) bemerkt, der bei infizierten Katzen motorische Störungen der Extremitäten, besonders der hinteren, beobachtet hatte.

Auch VICHI (1961) bestätigt den Befall des Rückenmarkes bei infizierten Ratten. Er fand das Lumbalmark am intensivsten befallen. Die Parasiten befanden sich vor allem in der grauen Substanz.

Neben den schweren Zerstörungen der Ganglienzellen im Rückenmark beschreibt KOEBERLE (1956d; 1959a) auch solche des Gehirnes der Ratte. Die Zerstörung im Kleinhirn sei oft ungeheuerlich. Es handele sich dabei um lytische Veränderungen und Degeneration der Ganglienzellen, welche sich in der unmittelbaren Nachbarschaft von Pseudozysten befinden. Diese zentralen Läsionen verursachten in der akuten Phase eine Letalität von 60 %.

Den granulomatösen Charakter der Entzündung im Zentralnervensystem hatte CHAGAS 1911 auf Grund von verschiedenen Obduktionsbefunden beschrieben. Er wies zahlreiche Granulome in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystemes nach. ELJADE (1958) zeigte sie an einem Fall von akuter Chagaserkrankung. NADOR (1958) fand sie an Ratten. ALENCAR (1958) prägte den Ausdruck der "Meningo-Encephalitis nodular disseminada". Die granulomatöse Entzündung ist eine Erscheinung der akuten Chagaskrankheit, bei der chronischen findet man die Granulome äußerst selten.

Man findet die Knötchen in allen Teilen des Gehirns, bevorzugt jedoch in der weißen Substanz der Hemisphären und der grauen Substanz des Rückenmarkes (SCHWARTZBUND & KOEBERLE, 1959; DOMINGUEZ & GAVALLER, 1962).

Die Lage der Knötchen läßt meist eine Abhängigkeit von den Gefäßen, den Kapillaren und Präkapillaren erkennen (NOETZEL et al., 1958).

In den Endothelzellen der Gehirnkapillaren sahen DOMINGUEZ & GAVALLER (1962) des öfteren Leishmaniaformen, welche beim Platzen der Zelle entweder in das strömende Blut oder in das Gehirngewebe gerieten.

In dem Fall eines elf Monate alten Knaben mit Encephalitis chagasica fanden NOETZEL et al. (1958) Knötchenbildungen der Glia in Mark und Rinde. Bei den Knötchen, welche in der Rinde lagen, wurden die benachbarten Ganglienzellen oft nur aus ihrer ursprünglichen Lage gedrängt. Sie wiesen zunächst keine Zeichen schwerer Schädigung auf. Die Achsenzylinder des Markes ließen sich nur selten durch das Granulom verfolgen. Sie wurden ebenfalls verdrängt oder endeten am Rande der Knötchen. Parasiten waren nicht in allen Knötchen nachzuweisen. Die reifen, mit Geißeln ausgestatteten Formen sahen die Autoren nicht.

JAFFÉ et al. (1961) erwähnen den Fall eines 18 Tage alten Kindes, das eine ungewöhnlich massive Infektion hatte, bei dem sowohl im Gehirn als auch im Herzen Hunderte von Granulomen sichtbar waren. Sie bezeichneten das als eine Encephalitis und Myocarditis granulomatosa nodulosa. Im Gehirn sei es stellenweise zu einer pseudolaminären nekrotisierenden Rindenencephalitis gekommen.

Es handelt sich bei den Granulomen im Zentralnervensystem um eine Reaktion der Mikroglia. Parasiten, die beim Zerfall der zuerst befallenen Zelle frei geworden sind, kann man gar nicht oder nur spärlich nachweisen (DOMINGUEZ & GAVALLER, 1962). In den Knötchen finden sich mikrogliale Wanderzellen, fibröse und protoplasmatische Astrozyten und Histiozyten, gelegentlich auch neutrophile oder eosinophile Leukozyten. Manchmal erscheint eine zentrale Nekrose (DOMINGUEZ & GAVALLER, 1962). Ist der Parasitenbefall sehr hoch, und sieht man die parasitenbeladenen Gliazellen in großer Anhäufung, so können Zonen und Streifen nekrotischen Gewebes sich über mehrere Windungen erstrecken. Verschwinden dann die Parasiten, so kann eine Verkalkung und später eine Höhlenbildung wie bei einer lobären Sklerose eintreten. DOMINGUEZ & GAVALLER, welche die eben genannten

Befunde beschreiben, fanden aber niemals mit Parasiten beladene Ganglienzellen. Die Ganglienzellen wurden in die Nekrose, welche sich um die nekrotisch zerfallenden parasitierten Zellen bildete, mit einbezogen.

Dagegen behauptet TORRES (1958), daß die multipolaren Ganglienzellen des Rückenmarkes sich innerhalb von Herden intensiver Myelitis normal erhalten, ebenso wie die Ganglienzellen des Herzens.

Im Experiment konnte KOEBERLE (1956c) durch Injektion von Tr. cruzi-Aufschwemmungen Schäden in der Großhirnrinde von Hunden erzeugen und so die neurolytische Wirkung der Aufschwemmungen nachweisen. Die Wirkung ging nach Erhitzen auf über 100°Celsius verloren. Jedoch war mit morphologischen Methoden nicht zu entscheiden, ob die Substanz, die beim Zerfall der Leishmanien frei wird, ein echtes Toxin ist oder ein neurolytisches Ferment, welches die Ganglien enzymatisch auflöst.

Nichts dergleichen konnten MUSACCHIO & MEYER (1959) entdecken, welche die Wirkung abgestorbener oder degenerierender Massen von Tr. cruzi auf die Nervenzellen der spinalen und sympathischen Ganglien erprobten. Die Autoren arbeiteten mit Gewebskulturen von Hühnerembryonen. Die in Gewebekultur gezüchteten Trypanosomen, welche durch Hitze, Ultraschall oder Kälte zerstört oder natürlich degeneriert waren, zeigten keinerlei toxischen Effekt auf die Nervenzellen. Die behandelten Kulturen blieben gegenüber den Kontrollen unverändert.

Die weichen Hirnhäute sind bei der Encephalitis chagasica stets beteiligt. Sie erleiden eine diffuse ödematöse und hyperämische Leptomeningitis. Dabei sind nur spärlich Leukozyten und retikuläre Zellen und vereinzelt parasitenbeladene Zellen anwesend. Bei der Meningitis ohne Encephalitis sind die Erreger in den Meningen sehr spärlich (DOMINGUEZ & GAVALLER, 1962). MAZZA et al. (zitiert nach NOETZEL et al., 1958) berichten von Infiltraten in den Meningen entlang der Gefäßzweige bis in die weiße Substanz. Mit einer Proliferation reagiert die ortsständige Glia auf die perivaskulären Infiltrate.

## III. ZUR PATHOGENESE DER CHRONISCHEN CHAGASKRANKHEIT

CHAGAS, der die Einbeziehung von Hohlorganen in das Krankheitsgeschehen der Infektion mit Tr. cruzi vermutete, konnte seine Annahme nur mit wenigen Beobachtungen begründen. Seit einigen Jahren verfügen wir jedoch über eine größere Anzahl von Untersuchungen und Experimenten, die uns ein weit umfassenderes Bild in dieser Frage geben können, obwohl deren endgültige Klärung bislang noch nicht gelungen ist. Zwei Meinungen werden heute hauptsächlich vorgetragen. Einmal wird die Auffassung vertreten, die chronische Chagasmyocarditis sei allergischer Genese und habe mit den Megabildungen der Hohlorgane nichts gemein, zum anderen aber wird der allergische Charakter der Chagasmyocarditis bestritten und in dieser, wie auch in der Megabildung der Hohlorgane, ein neurogenes Leiden gesehen.

Es ist also zu untersuchen, ob ein Befall auch der Hohlorgane mit Tr. cruzi auftritt, ob Veränderungen zurückbleiben, die denen des Herzens vergleichbar sind, und welcher Genese diese Veränderungen, entsprechend ihrer Art, zuzuordnen sind.

### A. Der Befall des Herzens und der Hohlorgane mit Tr. cruzi in der akuten und der chronischen Phase

Der schon 1914 von MAYER & ROCHA LIMA beschriebene Befall der glatten Muskulatur des Darmes mit Tr. cruzi wurde auch in neuerer Zeit des öfteren beobachtet. Die ausführliche Studie KOEBERLEs (1959a) über den Befall in der akuten Phase schildert den genauen Weg der Leishmaniaform des Tr. cruzi von ihrer geplatzten Wirtszelle aus bis zum Zerfall und die dadurch ausgelöste ganglienzellschädigende Wirkung. Ähnliches beobachtete KOEBERLE (1959b) an der Bronchialmuskulatur. Ebenso spricht die Beobachtung von

LESSER & LUKEMAN (1957), welche Leishmaniaformen von Tr. cruzi in der glatten Muskulatur des Ösophagus, des Magens und des Duodenums der Maus neben dem Befall des Herzens feststellten, für eine Parasitierung auch der glatten Muskulatur der Hohlorgane. Gegenteilige Befunde wie etwa der FRIEDRICHs et al. (1964), die in einem Experiment an der Maus diese Beobachtung nicht bestätigten, können die grundsätzliche Existenz dieses Vorganges letztlich nicht in Frage stellen. Von welchen Faktoren der Befall der muskulären Hohlorgane abhängig ist, entzieht sich jedoch heute noch unserer Kenntnis.

Der Befall des Herzmuskels durch Tr. cruzi wurde zumindest für die akute Phase nie angezweifelt, wohl dagegen die ganglienzellschädigende Wirkung der Trypanosomen.

In der chronischen Phase sind die Parasiten in der glatten Muskulatur der Hohlorgane nur sehr selten zu finden (DE BRITO & VASCONCELOS, 1959). Im Herzmuskel bestehen auch im chronischen Stadium der Chagaskrankheit noch häufiger vereinzelte Parasitennester. ANDRADE & ANDRADE (1955) geben an, in 19 % ihrer Fälle Parasitennester entdeckt zu haben. Andere Autoren wie JAFFE et al. (1961) und KOZMA (1962) nehmen die Existenz dieser im Herzen vorhandenen Parasitennester als Voraussetzung für die nach ihrer Meinung auf autoallergischer Grundlage beruhende chronische Chagasmyocarditis.

Wie nun verhalten sich die Trypanosomen, wenn sie eines der zur Erörterung stehenden Organe befallen haben? Die parasitierten Muskelzellen platzen, wenn sich genügend reife Trypanosomaformen gebildet haben. Letztere sind im Blute lebensfähig. Die Leishmaniaformen aber gehen im Blute und auch, wenn sie ins Interstitium entleert werden, zugrunde. Die Zerfallsprodukte der Muskelzellen und der Leishmaniaformen, wie auch die im Blute kreisenden Trypanosomen wirken möglicherweise als Antigene.

Besonderheiten über die Art der Parasitierung im glatten oder quergestreiften Muskel wurden bislang nicht beschrieben.

Im chronischen Stadium weist aber auch der positive Ausfall der Xenodiagnose - d.h. die mit der Blutmahlzeit einer steril aufgezogenen

Raubwanze vom Menschen aufgenommenen Trypanosomen vermehren sich im Enddarm der Raubwanze und sind dort nachweisbar - auf ein weiteres Verbleiben und die weitere Vermehrung des Tr. cruzi im Organismus, möglicherweise im Skelettmuskel (FRIEDRICH et al., 1964) hin. Von hier aus ist, wie auch von den oben erwähnten Parasitennestern, die Entstehung humoraler, auf das Herz wie auch auf die Hohlorgane wirkender Stoffe denkbar.

Vorerst aber erscheint es notwendig, die pathologischen Folgen des Befalles von Tr. cruzi in der akuten Phase zu erörtern, da die eine Gruppe der Autoren den Beginn der chronischen Phase schon hier sieht und den späteren Ablauf der Krankheit nur noch als eine Folgeerscheinung betrachtet, und erst später auf die pathologische Wirkung humoraler Stoffe in der chronischen Phase einzugehen.

## B. Die vergleichbaren Veränderungen des Herzens und der Hohlorgane in der akuten Phase

Für das akute Stadium stellt sich in erster Linie die Frage nach dem Einfluß des Tr. cruzi auf die Ganglienzellen sowohl des Herzens als auch der Hohlorgane. DE ALCANTARA (1961) fand in diesem Stadium der Chagaskrankheit eine bedeutende Reduktion der Anzahl der Ganglienzellen des Herzens. Dagegen konnten DOMINGUEZ & SUAREZ (1963) diese Erscheinung nicht feststellen, und sie lehnen daher die Existenz solcher Vorgänge ab, doch erscheint ihre Beweisführung insofern nicht ausreichend genug, als sie wohl von Parasiten in der Nähe oder im Einzelfall auch innerhalb der Ganglienzellen, aber nicht von zerfallenden Leishmanien reden. Deren neurolytische Wirkung hatte KOEBERLE (1956a, 1959a) an den Ganglienzellen des Darmrohres beobachtet.

Auf einen allgemein zytotoxischen Effekt, also nicht auf die Folgen einer neurolytischen oder allergischen Wirkung der Parasiten, sind wahrscheinlich sowohl der im Herzmuskel aufzufindende nekrotische

Zerfall der Zellen mit schlecht färbbaren Parasiten als auch die zentrale Nekrose in den Knötchenbildungen der Glia (JAFFE et al., 1961), die Folge des Unterganges einer parasitierten Gliazelle, zurückzuführen.

Für die von LESSER & LUKEMAN (1957) an der Maus beobachtete Nekrose des oberen Magendrittels, vor allem der Serosa, kann, da sie erst in der dritten Woche nach der Infektion begann und bis zur achten Woche beobachtet wurde, wohl schon eine allergische, also spezifische Ursache angenommen werden, doch ist bei der reichlichen Gegenwart von Parasiten, also auch zerplatzenden Pseudozysten, ein zytotoxischer Effekt wahrscheinlicher.

Die nicht allergischen oder neurolytischen Reaktionen haben jedoch nach Ansicht der Autoren keinen Einfluß auf die Entwicklung der chronischen Chagaskrankheit, weder im Herzen noch in den Hohlorganen.

## C. Die einander entsprechenden Veränderungen des Herzens und der Hohlorgane in der chronischen Phase

Ebenso wie im akuten Stadium finden sich auch in der chronischen Phase vergleichbare Veränderungen des Herzens und der Hohlorgane. So tritt die am Herzen auffallende Hypertrophie ebenso auch beim Megacolon, Megaösophagus und den übrigen muskulären Hohlorganen auf. Sie wird in der Regel von einer Dilatation der Organe begleitet.

Die beim Herzen obligaten Erscheinungen der Zirkulationsstörung wie der Hyperämie, des Ödemes, der Schädigung der Gefäßwände bis zum Blutaustritt entsprechen der von DE BRITO & VASCONCELOS (1959) im Bereich der KOEBERLEschen Entzündungsstraße des Ösophagus beschriebenen, mit einer fokalen Myositis verbundenen Entzündung der Arterienwände und deren Mediaschädigung. Wenn dieser Befund bislang auch nur von einem einzigen Autor erhoben wurde, so zeigt er doch eine mögliche Parallele zu den Gefäßveränderungen des Herzens auf.

Die schon im akuten Stadium erwähnten Ganglienzellveränderungen, sei es in der Zahl, sei es in der morphologischen Erscheinung, wurden sowohl im Herzen als auch in den Megaorganen nachgewiesen (KOEBERLE, 1956b, 1959a; KOEBERLE & PHENA, 1959; DE ALCANTARA, 1959, 1961), doch stellen gegensätzliche Befunde wie die ALENCARs (1960), JAFFEs et al. (1961), DOMINGUEZ & SUAREZ (1963) und FRIEDRICHs et al. (1964) die Konstanz der Veränderungen in Frage.

Regressive Veränderungen der Ganglienzellen inmitten von entzündlichen Infiltraten wurden sowohl im Herzen als auch im Colon gefunden (RAIA, 1955; JAFFE et al., 1961; DOMINGUEZ & SUAREZ, 1963).

Klinisch erwecken die sich im niedrigen systolischen Blutdruck und in den Stauungserscheinungen manifestierende geringe Kontraktionskraft des Herzens sowie am Ösophagus die geringe Höhe der peristaltischen Wellen (BETTARELLO et al., 1962) die Aufmerksamkeit. Die vermehrte Häufigkeit und das spontane Auftreten der peristaltischen Wellen entsprechen der Tachycardie und Extrasystolie des Herzens.

D. Der pathogenetische Charakter der vergleichbaren Veränderungen

Diese einander entsprechenden Veränderungen des Herzens und der Hohlorgane sowie auch die jeweils nur am Herzen oder den Hohlorganen auftretenden Symptome erlauben Rückschlüsse auf die Art und Weise ihrer Entstehung und somit die Bestätigung oder Ablehnung der zur Diskussion stehenden Theorien von der allergischen oder neuralen Genese der chronischen Chagaskrankheit.

Wie bereits mehrfach erwähnt, soll nach der Theorie von der neuralen Genese der Chagaskrankheit die Zerstörung der intramuralen Ganglien schon in der akuten Phase stattfinden (KOEBERLE, 1956a, 1959a; DE ALCANTARA, 1961), und zwar durch unmittelbare Einwirkung der zerfallenden Leishmanien. Die Autoren konnten eine Reduktion der Ganglienzellen bis zu 60 % aufzeigen.

Ein Blick auf die pathologischen Vorgänge im Zentralnervensystem während der akuten Phase läßt am Versuchstier erhebliche Schäden im Rückenmark (SCHWARTZBUND & KOEBERLE, 1959; VICHI, 1961) und im Kleinhirn (KOEBERLE, 1956d, 1959) erkennen. Auch durch Injektion von Aufschwemmungen abgetöteter Tr. cruzi in das Großhirn von Hunden konnten starke Schäden erzeugt werden (KOEBERLE, 1956d). Beim Menschen berichteten JAFFE et al. (1961) über eine starke Beteiligung des Zentralnervensystems, die bis zu einer "pseudolaminären Rindenencephalitis" geht.

Die Zerstörungen sowohl an den peripheren Ganglien wie auch an den Ganglienzellen des Zentralnervensystems machen einen Neurotropismus des Tr. cruzi wie auch die Existenz eines Neurotoxines in hohem Grade wahrscheinlich.

Im Widerspruch hierzu stehen die, wenn auch nur teilweise in der akuten Phase gewonnenen Befunde ALENCARs (1960), JAFFEs (1961), DOMINGUEZ & SUAREZ (1963), welche gut erhaltene Ganglienzellen inmitten entzündlicher, auch Parasiten enthaltender Infiltrate schildern, daneben aber auch regressiv veränderte Ganglienzellen, letztere vor allem auch in der Nähe perivaskulärer Infiltrate.

Diesen Berichten ist gemeinsam, daß sie, wie zum Teil schon erwähnt, nicht von ungeschädigten Ganglienzellen in unmittelbarer Nähe zerfallender Leishmanien sprechen, sondern nur von unbeeinträchtigten Parasiten, bei denen auch KOEBERLE (1959a) keine schädigende Wirkung feststellen konnte. Die erwähnten regressiven Veränderungen setzen inmitten entzündlicher Infiltrate vielmehr ein anderes schädigendes, die Entzündung verursachendes Agens voraus. So bilden die letztgenannten Befunde keinen unmittelbaren Gegenbeweis zur Existenz eines Neurotoxins, sondern legen lediglich, da auch nur eine leichte Schädigung des intramuralen Systems des Herzens gefunden wurde, eine entzündliche Ätiologie, im Falle JAFFE z. B. bei den chronischen Formen eine allergische Ätiologie nahe.

Das Gleiche gilt für den Befund NOETZELs et al. (1958) am Zentralnervensystem, der Ganglienzellen durch entzündliche Granulome lediglich aus ihrer Lage verdrängt vorfand.

Demgegenüber ist aber das Experiment MUSACCHIOs & MEYERs (1959), die mit auf verschiedenartige Weise abgetöteten Tr. cruzi keinerlei toxischen Effekt auf die Nervenzellen von Hühnerembryonen erzeugen konnten, als Beweis zumindest gegen die Existenz eines Neurotoxins der Kulturform von Tr. cruzi zu werten. Bis heute ist das Ergebnis dieses Experimentes noch nicht widerlegt.

Die Frage, ob ein Neurotoxin in der akuten Phase wirksam ist, konnte also bislang noch nicht eindeutig geklärt werden.

Im chronischen Stadium der Chagaskrankheit findet die Ganglienzellzerstörung durch ein hypothetisches Neurotoxin nach Angaben der Autoren nicht mehr statt, und die zahlenmäßige Verringerung der Ganglienzellen entspricht im wesentlichen den in der akuten Phase gefundenen Werten. So sprechen auch hier die von KOEBERLE (1956b, 1959a) am Megaösophagus und am rechten Hauptbronchus (1959b) des Menschen, wie auch die von DE ALCANTARA (1961) an der Ratte ermittelten zahlenmäßigen Verminderungen der Ganglienzellen für eine neurale Genese der chronischen Chagaskrankheit.

Andererseits widersprechen die regressiven Veränderungen an den Ganglien, wie sie von RAIA (1955) in hohem Maße am Colon, von DOMINGUEZ & SUAREZ (1963) in geringerem Umfang am Herzen gefunden wurden, einer Existenz des Neurotoxins, also der neuralen Genese der Chagaskrankheit. Ebenso lassen die von DOMINGUEZ & SUAREZ (JAFFE 1961b) bei einer Überprüfung der KOEBERLEschen (1959a)Ergebnisse festgestellten überwiegend akuten Veränderungen der Ganglienzellen in der chronischen Phase der Chagaskrankheit die Existenz dieses Toxins, da nur geringgradige ältere Schäden vorhanden waren, vermissen und stellen so die Gültigkeit der KOEBERLEschen Theorie in Frage.

Die Hypertrophie und Dilatation des Herzens und der Hohlorgane, nach der KOEBERLEschen Theorie eine Folge der parasympathischen Denervierung, sind aus einer allergischen Myocarditis nicht zu erklären, denn eine für die durch allergische Entzündung zugrundegegangenen Muskelfasern kompensatorische Hypertrophie der unversehrten Muskelfasern erreicht nicht die Ausmaße, welche sich in den hohlen Herzgewichten bis zu 1000 g manifestieren. Auch für die Hohlorgane besteht, mit Ausnahme der parasympathischen Denervation, keine Erklärung wie eine Stenose, ein Tumor etc. für eine derartige, bis zur Hyperplasie gehende Hypertrophie und eine so weitgehende Dilatation. Unbeantwortet bleibt dabei aber die Frage, warum in Brasilien (KOEBERLE, 1959a) Herzgewichte des eben genannten Ausmaßes festgestellt werden, in Venezuela z. B. aber nicht, und warum bei den Untersuchungen KOEBERLEs in Brasilien die parasympathischen Ganglienzellen vermindert aufgefunden wurden, die Ergebnisse JAFFEs (1961) in Venezuela dieses aber bestreiten. Das Gleiche trifft auch für die Hohlorgane zu, bei denen die Ringmuskelschicht, welche die Peristaltik erzeugt, am Megaösophagus sich auf das vierfache verdickt (KOEBERLE, 1960).

Ungeklärt ist letztlich auch das Phänomen der Kreislaufstörungen in den kleinen Gefäßen, deren Dilatation mit Hyperämie, Ödem, perivaskulärer Infiltration und Blutungen in das umgebende Gewebe einhergeht, wie es am Herzen beobachtet wurde. Es kann sich hier sowohl um die Erscheinung eines erhöhten Sympathicotonus handeln, was für eine neurale Genese sprechen würde oder aber auch um eine allergische Reaktion auf die im Blute kreisenden Parasiten oder weitere Allergene, wie durch Parasiten freigesetzte Herzmuskelsubstanzen. Die Beobachtungen von TORRES (1958), der am Herzen eine Sensibilitätsreaktion wie gegenüber fremden Protein bemerkte, und zwar erst, nachdem einige Vermehrungszyklen von Tr. cruzi vorüber waren, wie auch die von DE BRITO & VASCONCELOS (1959) im Bereich der KOEBERLEschen Entzündungsstraße, legen eine Überempfindlichkeitsreaktion nahe.

Bei allen diesen Vorgängen befinden sich nur wenige Parasiten im Myocard und als Einzelfall auch in den Hohlorganen. Für die Theorie von der neuralen Entstehung der chronischen Chagaskrankheit ist die Anwesenheit von Parasiten ohne Belang, für die von der allergischen Genese ist ihre Gegenwart und Vermehrung jedoch von maßgebender Bedeutung.

Anhand der gemeinsam vorliegenden Symptome läßt sich also auch im chronischen Stadium keine der zur Diskussion stehenden Theorien als bewiesen herausstellen.

## E. Die Beziehung weiterer Symptome zur Pathogese der Chagaskrankheit

Viele Symptome, die isoliert am Herzen oder an den Megaorganen auftreten, erscheinen auf den ersten Blick ohne Zusammenhang mit den übrigen Zeichen der Chagaskrankheit. Versucht man aber, den kausalen Zusammenhang zu erfassen, so bieten sich recht einfache Erklärungen für die Entstehung dieser Symptome an. So sind die im Herzmuskel beobachteten ischämischen Nekrosen, für welche an den Gefäßen keine organischen Ursachen gefunden werden konnten, und welche als Folge der Zirkulationsstörungen allein nicht denkbar sind, recht gut aus einem gesteigerten Sympathicotonus (KOEBERLE 1959a) mit erhöhter Beanspruchung auch des Herzmuskels, und somit als eine Folgeerscheinung der parasympathischen Denervierung zu verstehen.

Die als Endzustand allergischer oder ischämischer Veränderungen zu betrachtenden Narben der Herzwand, die vielfach auch als Fibrose in Erscheinung treten, lassen in der subendocardialen wie auch in der subepicardialen Region durchaus auf eine abgelaufene allergische Entzündung schließen. Für die subendocardiale Region wird ihre Entstehung auch als eine Folge der Muralthrombose und der durch sie bedingten Verstopfung der kleinen, ins Lumen führenden Gefäße erwogen. Für die in der Regel an der Herzspitze auftretende Narbe der linken Kammer reichen diese Erklärungen aber nicht mehr aus. Da organische

Veränderungen der Gefäße fehlen, andererseits die starke Dilatation der kleinen Gefäße auffällt, bietet sich der Schluß an, derartige Narben seien durch einen zu starken Sympathicotonus und der damit verbundenen Leistungsanforderung an den Herzmuskel entstanden. Ihre regelmäßige Lokalisation gerade an dieser Stelle ist durch einen allergischen Vorgang nicht zu begründen.

Durch die Vermehrung der Parasiten im Herzmuskel wird auch Substanz der geplatzten parasitierten Zellen freigesetzt, die, wie JAFFE et al. (1961) und KOZMA (1962) am Meerschweinchen nachwiesen und am Menschen bestätigten, eine sensibilisierende Wirkung auf den Herzmuskel ausüben. Deren Folgen am Herzen lassen an eine autoallergische Genese der chronischen Chagasmyocarditis denken, zumal JAFFE et al. (1961) bei Versuchstieren durch Injektion von homologem Herzextrakt einen myocarditischen Prozeß erzeugen konnten. Auch der positive Ausfall der Diffusions-Präzipitationsreaktion gegen Herzextrakt spricht für das Vorhandensein von Antigen-Antikörper-Bildungen, welche durchaus die Ursache einer chronischen Myocarditis allergischen Ursprungs sein können.

Bestehen also auf immunologischem Gebiet feste Anhaltspunkte für eine möglicherweise allergische Genese der chronischen Chagasmyocarditis, so weisen wiederum die pharmakologischen Untersuchungen (BRAZIL, 1951, 1953, 1954), in welchen durch Blockade des intramuralen Nervensystems wesentliche Zeichen des Megaösophagus an einem normalen Ösophagus erzeugt wurden, wie auch die Unbeeinflußbarkeit des bradycarden Herzens bei Atropingabe auf die Möglichkeit einer neuralen Genese der chronischen Chagaskrankheit hin.

Es liegt nahe, in ähnlicher Weise auch die klinischen Symptome zu prüfen, ob sie mit einer der beiden zur Diskussion stehenden Theorien vereinbar sind. Am Herzen fällt der verhältnismäßig früh im chronischen Stadium auftretende niedrige systolische Blutdruck auf. Würde er durch eine allergische Schädigung des Herzens und einer aus diesem Grunde mangelhaften Kontraktionskraft erzeugt, so

müßte schon im Anfangsstadium eine sehr schwere Schädigung der Muskulatur vorliegen. Der lange progrediente Verlauf wäre dann nicht denkbar. Demgegenüber ist bei einem Verlust der parasympathischen Ganglien eine unkoordinierte Kontraktion einzelner Muskelregionen und durch diese Verzettelung der Kontraktionskraft ein niedriger Blutdruck zu erwarten. Die Kontraktionsschwäche der Vorhöfe und der Kammer läßt wiederum den Venendruck ansteigen.

Die schon im pharmakologischen Experiment erwiesene Schädigung des Sinusknotens zeigt sich am Patienten in Form einer Bradycardie, der Verlust der parasympathischen Ganglien möglicherweise auch noch in Form einer Tachycardie und Extrasystolie, eines Sympathicotonus. Eine Bradycardie wäre aber, wenn auch erst im fortgeschrittenen Stadium, ebenso wie eine Extrasystolie als Folge regressiver Veränderungen am Reizleitungssystem, die wiederum eine allergische Ursache zuließen, möglich. Außerdem ist eine beschleunigte Herzaktion im allgemeinen ein Kennzeichen der Myocarditiden.

Von den Veränderungen im Elektrocardiogramm fällt das häufige Auftreten und die im Gegensatz zum akuten Stadium gute Prognose des Rechtsschenkelblockes auf. Die Schädigung des rechten Schenkels des Reizleitungssystems wäre, da sie sehr häufig auftritt, und eine Embolie oder sonstige organische Ursachen ausscheiden, leicht als Folge einer durch zu starke Betätigung des Herzmuskels verursachten Ischämie glaubhaft; eine so regelmäßige schwere Schädigung allergischen Ursprungs ist dagegen kaum anzunehmen.

Die Veränderungen am Herzen und an den Hohlorganen lassen sich also entweder mit der allergischen oder aber mit der neuralen Genese der chronischen Chagaskrankheit in fast allen Fällen vereinbaren, wenn nicht sogar in einen unmittelbaren Zusammenhang bringen. Die endgültige Bestätigung einer der beiden Theorien kann daraus aber noch nicht abgeleitet werden. Nimmt man eine neurale Genese an, so besteht am Herzen und an den Hohlorganen für eine große

Anzahl einander entsprechender Symptome der gleiche Pathomechanismus. Auf den so sich ergebenden Zusammenhang deuten auch die meisten der die Erkrankung des Herzens und der Hohlorgane erfassenden Statistiken hin.

## F. Ein hypothetischer Beitrag zur Pathogenese der chronischen Chagaskrankheit

Auffallend häufig trifft die chronische Chagasmyocarditis mit den Veränderungen der Hohlorgane zusammen, wie es z. B. die Tabelle 3 zeigt. Die Träger der Erscheinungen sind in beiden Fällen Menschen mittleren Lebensalters (s. auch Abb. 2). Um so verwunderlicher erscheint daher die Feststellung, daß die Veränderungen der Hohlorgane wohl in großen Teilen Brasiliens (KOEBERLE, 1959a), nicht aber in Venezuela (JAFFE, 1961) vorhanden sind.

Hier besteht ein starkes Argument gegen die von KOEBERLE angenommene generelle Einbeziehung der Hohlorgane in die chronische Chagaskrankheit, das auch durch die nachgewiesene Anwesenheit der Trypanosomen in diesen Organen und durch die, wenn auch nicht immer nachzuweisende, zahlenmäßige Verminderung der Ganglienzellen nicht zu widerlegen ist. Sollte die Einbeziehung des Systems der intramuralen Ganglien in die Chagaskrankheit nur fakultativ sein, oder haben die Ganglienzellschäden mit dieser gar nichts zu tun?

Zu oft ist schon die Schädigung der Ganglienzellen nachgewiesen, der Nachweis der Vergesellschaftung der Erkrankung des Herzens und der Hohlorgane gebracht worden, zu sehr entsprechen sich in vielen Fällen die Veränderungen, als daß sie durch diese eine Tatsache als Argument entfielen. Wie also ist diese Diskrepanz zwischen einer Vielzahl pathologischer und klinischer Befunde verbunden mit einem großen statistischen Material auf der einen, dem Fehlen der Megabildungen in vielen Chagasendemiegebieten auf der anderen Seite zu erklären? Hier könnte ein Blick auf die Funktion der betroffenen Organe eine Deutung ermöglichen.

Es ist zunächst auffallend, daß von den Hohlorganen besonders die, welche der Nahrungsaufnahme und Ausscheidung dienen, d.h. also das gesamte Darmrohr wie auch die Ureteren und die Blase betroffen sind. Weiterhin sind stark vom Blut durchströmte Organe wie das Herz und die Lunge in den Prozeß mit einbezogen.

Natürlich werden nicht allein diese Organe vom Tr. cruzi in der akuten Phase befallen. Ebenso konnte auch der Nachweis ihrer möglichen Einbeziehung in die chronische Chagaskrankheit nicht immer erbracht werden. Aber wenn man voraussetzt, daß das Tr. cruzi bei der Zerstörung der parasympathischen Ganglienzellen durch einen nach der Art eines Katalysators wirkenden Co-Faktor unterstützt wird, so könnte dieser nicht alimentärer Natur sein und bei seiner Passage durch das Darmrohr je nach seiner Konzentration rasch resorbiert werden, den Blutkreislauf passieren und dann durch die Niere wieder ausgeschieden werden? Die verhältnismäßig lange Verweildauer der Speisereste im Colon und des Urines in der Harnblase, die große innere Oberfläche des Ureters und die sicher noch hohe Konzentration des hypothetischen Stoffes bei der Ösophaguspassage wie auch die Strömungsrichtung des vom Verdauungstrakt kommenden Blutes durch den Herz-Lungen-Kreislauf und dann zu einem großen Prozentsatz durch Gehirn und Niere würden diese Hypothese ebenso stützen wie die aus der Pharmakologie bekannte vielfach rasche Ausscheidungstendenz unzuträglicher, noch nicht abgebauter Substanzen durch die Niere. Vielleicht würde schon ein Vergleich der Diäten, welche die in den Versuchen eingesetzten Tiere erhielten, einen möglicherweise nur in diesem Gebiet Südamerikas vorhandenen Nahrungsanteil als Ursache identifizieren, oder der Stoff ließe sich in genügender Anreicherung aus dem Urin gewinnen.

Die Zerstörung der Ganglienzellen in der akuten Phase ist natürlich dort am größten, wo die meisten Parasiten sich befinden, wo also die meisten Leishmanien zugrunde gehen, und dieses ist in den meisten Fällen der Herzmuskel. Hier macht sich auch - angenommenerweise -

bei Fehlen des Katalysators die geringgradige Ganglienzellenzerstörung zuerst bemerkbar, da dieser Organ einer ständigen und ständig wechselnden Belastung unterliegt. Dieser Annahme würde auch die Beobachtung KOEBERLEs (1959a) entsprechen, der bei Prüfung der Ösophaguspassage von Patienten mit chronischer Chagasmyocarditis in Venezuela wohl eine dem Megaösophagus entsprechende Dysperistalsis bemerkte, dagegen aber keine Hypertrophie und Dilatation. Die noch vorhandenen Ganglienzellen hatten die Ausprägung dieser Erscheinungen verhindert.

# IV. ZUSAMMENFASSUNG

Das von CARLOS CHAGAS in den Edemiegebieten seiner Krankheit in Brasilien entdeckte gemeinsame Auftreten der Infektion mit Tr. cruzi und der Funktionsstörung von muskulären Hohlorganen wurde in den letzten Jahren durch eine Vielzahl klinisch-epidemiologischer Untersuchungen bestätigt. Die Anzeichen der chronischen Chagascardiopathie und der Megaorganbildung erscheinen nach Ablauf eines viele Jahre dauernden Latenzstadiums fast gleichzeitig, zu einem hohen Prozentsatz bei denselben Personen.

Die Frage, ob die chronische Chagaskrankheit auf allergischer Grundlage beruht oder durch die Zerstörung der intramuralen Ganglien verursacht wird, kann heute noch nicht eindeutig geklärt werden. Möglicherweise bestehen beide Komponenten. Eine große Anzahl von Untersuchungsergebnissen spricht dafür, daß sich bei der Chagaskrankheit eine Zerstörung der intramuralen Ganglien ereignet.

Viele Krankheitssymptome des Herzens entsprechen denen der Hohlorgane. Setzt man die parasympathische Denervierung voraus, so sind die meisten Krankheitssymptome ohne Schwierigkeiten zu erklären. Als Begründung dafür, daß die Zerstörung der Ganglienzellen und die Ausbildung der Mega-Organe nicht überall beobachtet werden konnte, ist ein die Zerstörung der Ganglienzellen fördernder, nicht ubiquitärer Co-Faktor, beispielsweise alimentärer Art, denkbar.

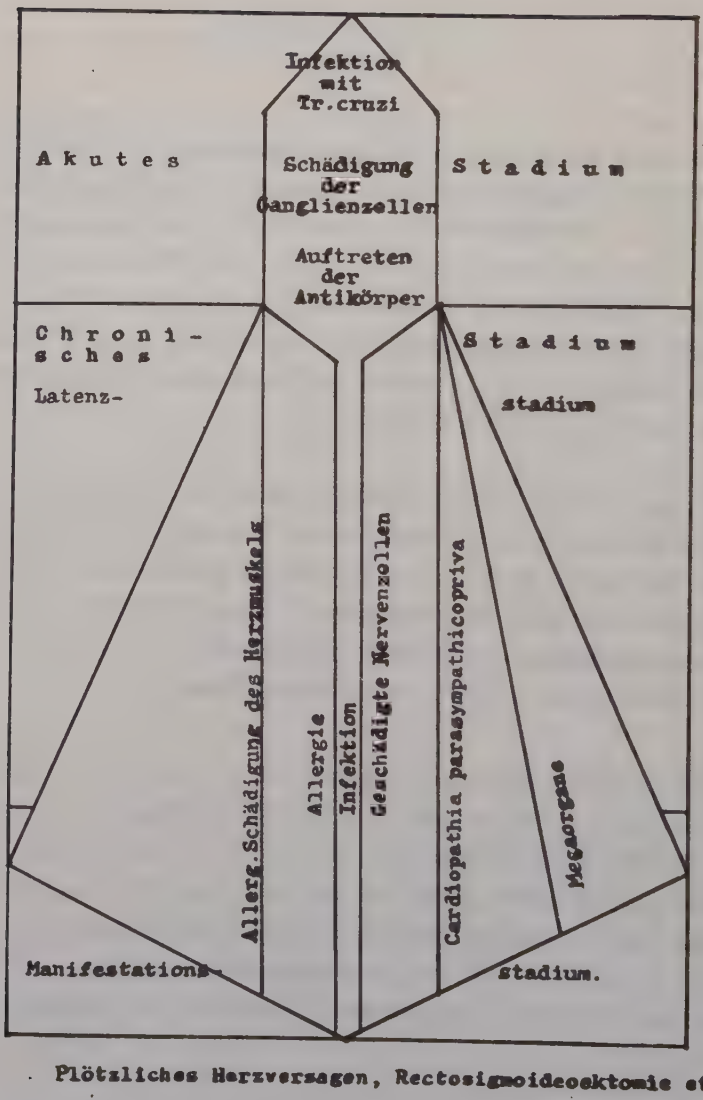



Abb. 4: Schema der möglichen Genesen der chronischen Chagaskrankheit.

## Literaturverzeichnis


De Alcantara, F.G. (1959) Experimentelle Chagas-Kardiopathie (Quantitative Untersuchungen des intracardialen Nervensystems). Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasitol. 10 : 296 - 303

de Alcantara, F.G. (1961) Sistema neuro-vegetativo do coraçao na moléstia de Chagas experimental. Rev. Goiana Med. 7 : 111 - 126

Alencar, A. (1958) - zitiert nach Dominguez, A. & Gavaller, B. (1962)

Alencar, A. (1960) O sistema nervoso autônomo do coraçâo na infestaçao experimental do camundongo albino pelo Schizotrypanum cruzi. Arquivos Brasileiros de Med. 50 : 95 - 102

Alzuguray, A.E., Iacovone, R.C., Domato, RM & Mailhes, N.L. (1958) Miocarditis chagásica cronica. Su inusitada frecuencia en el Policlinico San Martin. Semana Méd. 113 : 542 - 547

Andrade, Z.A. & Andrade, S.G. (1958) A patogenia da miocardite crônica Chagásica (A importancia das lesôes isquemicas). Arquivos Brasileiros de Med. 45 : 279 - 288

Andrade, Z.A. & Paiva, A. (1962) Reaçôes immuno-celulares na tripanosomiase cruzi experimental. Rev. Med. Bahia 18 : 27 - 33

Aronson, P.R. (1962) Septemica from Concomitant Infection with Trypanosoma cruzi and Neisseria perflava. First Case of Laboratory - Acquired Chagas' Disease in the United States. Ann. Intern. Med. 57 : 994 - 1000

Atias, A. & Almonte C. (1962) Megaesóphago en un lactante con enfermedad de Chagas probablemente congenita. Bol. Chileno de Parasit. 17 : 46 - 48

Benchimol A.B., Schlesinger, P. & Cortim M.R. (1954) A cardiopatia chagásica crônica observada na cidade do Rio de Janeiro. Estudo de 32 casos. Med. Cirurg. Farmacia, 1954, Jan. No. 213 5 - 30

Berning H. (1957) Die Myocarditis in den Tropen (Venezuela) als Erkrankung der Landbevölkerung. Deut. med. Woch. 82 : 1186 - 1188, 1198 - 1199, 1215 - 1216

Berning H. (1959) Consideraciones clínicas y etiologicas sobre la miocarditis en el estado Corabobo. Archivos Venezolanos de Patol. Trop. y Parasit. Méd. 3 : 349 - 402

Bettarello A., Pinotti H.W., Raia A., Corrêa Neto, & Pontes, J.F. (1962) Fisopatologia do megaesôfago. Rev. Asoc. Med. Brasileira 8 : 231 - 238

Bittencourt, A.L. (1963) Placentite chagásica e transmissâo congenita da doença de Chagas. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 5 : 62 - 67

Bittencourt, H.M. & Rocha, H. (1960) Infartos de rim no curso da cardiopatia crônica chagasica. Bol. Hosp. Clín. Facul. Med. Univ. Bahia 6 : 8 - 13

Brasil, A. (1951) Estudo do sistema nervoso autonomo do coraçâo na cardiopatia chagásica crônica. Rev. Assoc. Méd. Minas Gerais 2 : 67 - 77

Brasil (1953), (1954) - zitiert nach de Paula e Silva (1958)

Brener, Z. (1962) Observaçoes sôbre a imunidade a superinfeçôes em camundongos experimentalmente inoculados com Trypanosoma cruzi e submetidos a tratemento. Rev. Inst. Med. Trop. Sâo Paulo 4: 119 - 123

Brener, Z. & Chiari, E. (1963) Observaçoes sôbre a fase cronica da doença de Chagas experimental no camundongo. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 5 : 128 - 132

De Brito, T. & Vasconcelos, E. (1959) Necrotizing Arteritis in Megaoesophagus. Histopathology of Ninety-One Biopsies taken from the Cardia. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 1 : 195 - 206

Cardoso, A.A. (1959) A retossigmoidectomia no tratamento do megacólon chagásico. Rev. Goiana Med. 5 : 103 - 127

Cespedes, R. & Aguilar, A. (1955) Miocarditis chagásica aguda mortal. Rev. Biologia Trop. San José, Costa Rica 3 : 31 - 41

Chagas, C. (1916) - zitiert nach Koeberle (1959a)

Cossio, F., Canal Feijóo, E. & Lazzari, J.O. (1959) Vectocardiografia especial en la enfermedad de Chagas. Rev. Facul. Med. de Tucumán 2 : 235 - 244

Darman (1941) - zitiert nach Fischer (1963)

Dominguez, A. & Gavallér, B. (1962) Encephalitis chagasica. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 13 : 308 - 312

Dominguez, A. & Suarez, J.A. (1963) Untersuchungen über das intracardiale Nervensystem bei Myocarditis chagasica. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 14 : 81 - 85

Eljade (1958) - zitiert nach Dominguez & Gavaller (1962)

Elkeles, G. (1959) Über die Chagaskrankheit und das Trypanosoma cruzi sowie die anderen amerikanischen Trypanosomeninfektionen. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 10 : 268 - 284

Escosteguy, J.A. & Erthal, A. (1959) Megaesofago. Bol. Centro Estudos Hosp. Servidores Estado 11 : 374 - 380

Fischer, L. (1963) Chagas-Krankheit. In Opitz & Schmid: Handbuch der Kinderheilkunde, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963, 5 : 945 - 950

Flores, G., Morales, R. & Hernández, P. (1961) Vectocardiograma en la Enfermedad de Chagas. Archivos del Hospital Vargas 3 : 345-361

Friedrich, E.E., Abelman, W.H. & Neva, F.A. (1964) Chronic and Progressive Myocarditis with Trypanosoma cruzi. The Am. J. of Trop. Med. & Hygiene 13 : 272 - 280

Galindo, V.S. (1958) Frecuencia Chagásica en 150 cardiomegálicos. Rev. Ecuatoriana de Hig. y Med. Trop. 15 : 205 - 216

Galindo, V.S. (1959) Cardiopatía chagásica crónica. Primeros casos en el Ecuador, demostrados parasitológicamente. Rev. Ecuatoriana de Hig. y Med. Trop. 16 : 9 - 20

Ghelelovitch, S. & Chassignet, R. (1957) Evolution de la parasitémie chez les souris infectées de Trypanosoma cruzi. Role de l'inoculate. Bull. Soc. Path. Exot. 50 : 135 - 143

Goble, F.C. (1952) Observations on Experimental Chagas' Disease in Dogs. J. Trop. Med. & Hyg. 1 : 189 - 204

Goble, F.C. & Boyd, J.L. (1962) Reticulo-Endothelial Blockade in Experimental Chagas' Disease. J. Parasitology 48 : 225 - 228

Gould, S.E. (1960) Geographic Pathology: Chronic Myocarditis of Venezuela. Amer. J. Path. 36 : 533 - 557

Jaffé, R. (1961) Über Befunde an den Herzganglien bei Chagas-Myocarditis. Klin. Wschr. 39 : 1083

Jaffé, R., Dominguez, A., Kozma, C. & Gavallér, B. (1961) Bemerkungen zur Pathogenese der Chagaskrankheit. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 12 : 137 - 146

Kagan, I.G. & Norman, L. (1961) Immunologic Studies on Trypanosoma cruzi. III. Duration of Acquired Immunity in Mice Initially Infected with a North American Strain of Trypanosoma cruzi. I. Infect. Dis. 108 : 213 - 217

Kagan, I.G. & Norman, L. (1962) Immunologic Studies on Trypanos oma cruzi. IV. Serial Transfer of Organismus from Immune to Nonimmune Mice. J. Parasitology 48 : 584 - 588

Knierim, F. (1954) Estudio serológico en animales experimentalmente infectados por Trypanosoma cruzi. Bol. Chileno de Parasit. 9 : 2 - 6

Koeberle, F. (1956a) Patogênese dos megas. Rev. Goiana Med. 2 : 101 - 110

Koeberle, F. (1956b) Patholog. Befunde an den muskul. Hohlorganen bei der experimentellen Chagaskrankheit. Zbl. Path. 95 : 321 - 329

Koeberle, F. (1956c) Über das Neurotoxin des Trypanosoma cruzi. Zbl. Path. 95 : 468 - 475

Koeberle, F. & Nador, E. (1956) "Mal de engasgo" Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 7 : 259 - 277

Koeberle, F. (1957a) Über Enteromegalie. Zbl. Path. 96 : 244 - 259

Koeberle, F. (1957b) Patogenia da moléstia de Chagas. Estudo dos órgâos musculares ôcos. Rev. Goiana Med. 3 : 155 - 180

Koeberle, F. (1958) Megacolon. J. Trop. Med. & Hyg. 61 : 21 - 24

Koeberle, F. (1959a) Die Chagaskrankheit, ihre Pathogenese und ihre Bedeutung als Volksseuche. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 10 : 236 - 268

Koeberle, F. (1959b) Chagas-Bronchiektasie. (Quantitative Untersuchungen am vegetativen Nervensystem des Respirationstraktes - Vorläufige Mitteilungen) Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 10 : 304 - 308

Koeberle, F. & Phena, P.D. (1959) Chagas-Megaösophagus. (Quantitative Untersuchungen des intramuralen Systems der Speiseröhre) Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 10 : 291 - 295

Koeberle, F. (1960) Hiperplasia muscular no mega-esôfago chagásico. Rev. Goiana Med. 6 : 147 - 153

Kozma, C. (1962) Über den Nachweis spezifischer Herz-Autoantikörper bei der Chagas-Myocarditis. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 13 : 175 - 180

Laranja, F.S., Dias, E., Nobrega, G. & Miranda, A. (1956) Chagas Disease: a Clinical, Epidemiologic and Pathologic Study. Circulation 14 : 1035 - 1060

Lauar, K.M., de Oliveira, A.R. & de Rezende, J.M. (1959) Valor do tempo de evasiamento esofagiano no diagnóstico da esofagopatia chagásica (prova de retençâo). Rev. Goiana Med. 5 : 97 - 102

Lesser, E. & Lukeman (1957) Stomach Infections with Trypanosoma cruzi. (Research Notes)
J. Parasitology 43 : 65

Lisboa, A.C. (1960) Sobre a forma congênita da doença de Chagas. Estudo anátomo-patológico de 6 casos.
Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 2 : 319 - 334

Lopèz, J.E. & Maekelt, G.A. (1960) La miocarditis crónica chagásica en adultos. Descripción clínica de casos puros de miocarditis crónica chagásica sin associación con otras enfermedades.
Archiv. Venezol. de Med. Trop. y Parasit. Méd. 3 : 107 - 124

de Luenca, D.T., da Rosa, D. & Calheiros, J.N. (1961) Epidemiologia da doença de Chagas em Alagoas. II. A endemicidade avaliada pela reação de Guerreiro-Machado.
Rev. Brasileira Med. 18 : 258 - 261

Manson-Bahr, P.E.C. & Charters, A.D. (1963) Myocarditis in African Trypanosomiasis.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 57 : 119 - 121

Marques, R.J., Tompson, G., Costa, E.G., Cordeiro, E. & Saldanha, R. (1957) Estudo electrocardiográfico da doença de Chagas em Pernambuco.
Facul. Med. Univ. do Recife 17 : 73 - 79

Marquez, R.M., Crespo, A.I. & Maekelt, G.A. (1960) Estudio sobre la incidencia de la infeceión chagásica entre los donantes de sangre de las Fuerzas Armadas de Venezuela.
Archivos Venezolanos d. Med. Trop. y Parasit. Méd. 3 : 125 - 131

Marques - zitiert nach de Paula & Silva (1958)

Mazza et al. - zitiert nach Noetzel et al. (1958)

Melzer, H. & Kollert, W. (1963) Ein Beitrag zur Klinik und Therapie der Chagas-Krankheit (Südamerikanische Trypanosomiasis).
Deut. med. Woch. 88 : 368, 371 - 377, 308, 403

Mineiro, V. (1958) Contribuçâo à etiologia do mega-esôfago. Distribuçâo geográfica. Rev. Goiana Med. 4 : 29 - 34

Montoreano, F., Rabenko, J. & Abrahim, H.C. (1960) La cardiopatía chagásica. Rev. Asoc. Méd. Argentinia 74 : 434 - 438

Morales, R., Fuenmayor, R.G., Acevendo, G.F., Capriles, M.A. & Gonzalez, A.R. (1961) Manifestaciones digestivas en pacientes chagasicos. Estudio del tiempo de vaciamiento del esófago. Archivos Hospital Vargas 3 : 179 - 187

Musacchio de M., O. & Meyer, H. (1959) Acão de Schizotrypanum Cruzi, degenerado ou em suspensao de tripanozomas mortos sobre células nerviosas em culturas de tecido de embria o de galinha. Hospital 55 : 899

Nador (1958) - zitiert nach Dominguez & Gavallér (1958)

Nauck, E.G. (1962) Lehrbuch der Tropenkrankheiten. Thieme-Verlag, Stuttgart 1962

Noetzel, H. Elejalde, P. & Diaz, E. (1958) Über die Gehirnveränderungen bei Chagaskrankheit. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 9 : 27 - 32

Nussenzweig, V., Neto, A.V., de Freitas, J.L.P., Nussenzweig, R.S. & Biancalana (1955) Moléstia de Chagas em bancos de sangue. Rev. Hosp. Clinicas 10 : 265 - 283

Nussenzweig - zitiert nach Okumura & Neto (1961)

Okumura, M., de Brito, T., da Silva, L.H.F., da Silva, A.C. & Neto, A.C. (1960) The Pathology of Experimental Chagas' Disease in Mice: I. Digestive Tract Changes with a Reference to Necrotizing Arteritis. Rev. Inst. Med. Trop. Sâo Paulo 2 : 17 - 28

Okumura, M. & Neto, A.C. (1961) Produçâo experimental de "megas" em animais inoculados com Trypanosoma cruzi. Rev. Hosp. Clín. 16 : 338 - 341

Osimiani, J.J. (1959) Enfermedad de Chagas: Importante flagelo de las zonas rurales del Uruguay. Rev. Goiana Med. 5 : 339 - 356

Packchanian, A. & Robinson, A. (1958) Electrocardiographic Studies in Experimental Chagas' Disease in Mice (Musmusculus). Texas Reports on Biol. & Med. 16 : 363 - 379

de Paula & Silva, G.S. (1958) Manifestaçôes da moléstia de Chagas no aparelho digestívo. Rev. Goiana Med. 4 : 149 - 160

Péra, J.S. (1953) Sôbre um aspecto electrocardiográfico da cardiopatia chagásica crônica. Hospital 44 : 253 - 258

Pereira, P.F. & Goncalves, R.P. (1958) Megaesofago: Hipertrofia ou hiperplasia? Rev. Goiana Med. 4 : 17 - 28

Pifano, F. (1960a) Algunos aspectos de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Arch. Venezol. de Med. Trop. y Parasit. Méd. 3 : 73 - 99

Pifano, F. (1960b) Evaluación de los procedimientos de laboratorio empleados en el dignostico de la enfermedad de Chagas. Bol. Oficina Sanitaria Panamericana 49 : 563 - 571

Pifano, F. (1960c) La enfermedad de Chagas y sus problemas. Archivos Venezolanos de Med. Trop. y Parasit. Méd. 3 : 101 - 106

Pizzi, P.T., Rubio, D.M. & Knierim, T.F. (1953) Contribución al conocimiento de los mecanismos immunitarios en la enfermedad de Chagas experimental de la rata. Bol. Informaciones Parasitarias Chilenas 8 : 66 - 72

Pizzi, T., Rubio, M. & Knierim, F. (1954) Immunología de la enfermedad de Chagas. Bol. Chileno de Parasit. 9 : 35 - 47

Pizzi, T. & Knierim, F. (1955) Modificaciones del bazo en relación con la tasa de anticuerpos circulantes en ratones experimentalmente infectados con Trypanosoma cruzi.
Bol. Chileno de Parasit. 10 : 42 - 49

Pizzi, T. & Rubio, M. (1955) Aspectos celulares de la inmunidad en la enfermedad de Chagas.
Bol. Chileno de Parasit. 10 : 4 - 9

Porto, C.C. (1955) Gastropatia chagásica chronica - Nota prévia.
Rev. Goiana Med. 1 : 43 - 54

Porto, C.C. (1959) O ECG em indivíduos de baixa idade submetidos à reação de Machado-Guerreiro.
Rev. Goiana Med. 5 : 31 - 42

Porto, C.C. & Porto, C. (1962) Doença de Chagas no Triangulo Mineiro.
Rev. Goiana Med. 8 : 21 - 34

Prata, A. (1959) Prognóstico e complicações da doença de Chagas,
Rev. Goiana Med. 5 : 87 - 96

Prata, A. (1960) Relação etiológica entre doença de Chagas e megaesôfago.
Rev. Brasileira Med. 17 : 300 - 308

Raia, A.M.D. (1955) Pathogenesis and treatment of acquired megacolon.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 96 : 69 - 79

Raia, A., Acquaroni, D. & Netto, C.A. (1961) Contribuição ao estudo da etiopatogenia do megaduodeno.
Rev. Goiana Med. 7 : 1 - 61

Rassi, A. & Carneiro, O. (1956) Estudo clínico, eletrocardiográfico e radiológico da cardiopatia chagásica chronica. Análise de 106 casos.
Rev. Goiana Med. 2 : 287 - 296

Rego, S.F. de M. (1956) Sôbre o encontro de formas tissulares de Trypanosoma cruzi Chagas 1909 no sangue circulante do camundongo branco (Musmusculus).
Folia Clin. et. Bol. São Paulo 26 : 17 - 45

de Rezende, J.M. (1956) Megaesôfago por doença de Chagas. Rev. Goiana Med. 2 : 297 - 314

de Rezende, J.M. & Rassi, A. (1958) Comprometimento do esôfago na moléstia de Chagas. Megaesôfago e cardiopatia. Hospital 53 : 1 - 16

Rocha, H.P. & Andrade, Z.A. (1955) Fenômenos trombo-embólicos pumonares em patientes portadores de miocardite crônica chagásica. Arquivos Brasileiros de Med. 45 : 355 - 364

Romana, C. & de Mondolfe, A.A. (1951) Papel de sistema linfático en la propagación del S. cruzi en el período inicial de la enfermedad de Chagas. An. Inst. Med. Regional. Tucuman 3 : 129 - 132

Romana, C., Vasvari, J. & Rothe, A. (1953) Probable caso congénito de enfermedad de Chagas. An. Inst. Med. Regional. Tucuman 3 : 241 - 244

Rubio, M. (1956) Actividad lítica de sueros normales sobre formas de cultivo y sanguineas de Trypanosoma cruzi. Bol. Chileno de Parasit. 11 : 62 - 69

Rubio, M., Ebensperger, I., Howard, J., Knierim, F. & Naquira, F. (1963) Búsqueda de enfermedad de Chagas en 100 madres de prematuros, con hallazgo de un caso de enfermedad de Chagas congénita. Bol. Chileno de Parasit. 17 : 13 - 16

Salgado, J.A., Garcez, P.N., de Oliveira, C.A. & Gallizi, J. (1962) Revisâo clínica atual do primero caso humano decrito da doença de Chagas. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 4 : 330 - 337

Salum, J., Lacaz, P. da S., Dorges, C., Rassi, A. & de Rezende, J.M. (1959) Electroforese das proteínas séricas na fase aguda da doença de Chagas. Comportamento esolutivo observado em 15 casos. Rev. Goiana Med. 5 : 13 - 21

Schenone, H. & Niedmann, G. (1957) Nuevos aportes al estudio de la cardiopatía chagásica crónica en Chile.
Bol. Chileno de Parasit. 12 : 2 - 7

Schwartzbund, H. & Koeberle, F. (1959) Chagas-Myelopathie.
Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 10 : 309 - 314

Silva, I.I. (1955) Acerca de la acción tripanolitica de las sangres sôbre los cultivos de Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi y observaciones sobre el desarrollo del mismo en un nuevo medio de cultivo.
Universidad National de Tucuman: Instituto Medicina Regional. Publicacion No. 706. Monografía No. 3, 69 pp.

Taliaferro, W.H. & Pizzi, T. (1955) connective Tissue Reactions in Normal and Immunisized Mice to a Reticulotroph Strain of Trypanosoma Cruzi.
J. Infect. Dis. 96 : 199 - 226

Torrealba, J.F., Pieretti, R.V., Ramos, I., Diaz Vazquez, A. & Pieretti, O.H. (1958) Encuesta sobre enfermedad de Chagas en la Penitenciaría General de Venezuela. Examen de 62 reclusos.
Gac. Méd. de Caracas 67 : 19 - 58

Torres, C.M. (1958) Patogenia das lesôes do miocárdio na doença de Chagas.
Rev. Goiana Med. 4 : 121 - 134

Torres, C.M. & Tavares, B.M. (1958) Miocardite no mocaco Cebus após inoculaçôes repetidas com Schizotrypanum cruzi.
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 56 : 85 - 152

Veiga, A.A. & Fiorillo, A.M. (1958) A proteína C-reativa na forma cronica da moléstia de Chagas.
Hospital 53 : 545 - 551

Vichi, F.L. (1961) Estudo do parasitismo na medula espinal de ratos na fase aguda da moléstia de Chagas
Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 3 : 37-42

Vieira, C.B., Camara-Lopez, L.H. & Menengucci, W.
(1962) Variaçôes de volume das glandulas salivares e da amilasemia em pacientes com megaesôfago chagásica operado.
Rev. Goiana Med. 8 : 11 - 19

Weltseuchenatlas, herausgegeben von Rodenwaldt, E. & Jusatz, H., Falk-Verlag, Hamburg 1956, Teil II

Woody, N.C. & Woody, H.B. (1961) American Trypanosomiasis I. Clinical and Epidemiological Background of Chagas Disease in the United States.
J. Pediatrics 58 : 568 - 580

World Health Organization. Technical Report Ser. No. 202
(1960) Chagas' Disease. Report of a Study Group.
Washington, D.C., 7 - 11 March 1960

World Health Organization - zitiert nach Melzer & Kollert (1963)

## Lebenslauf

Am 22.10.1937 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Josef Pelster und seiner Ehefrau Maria, geb. Baumhove, zu Werne an der Lippe geboren. Hier besuchte ich die Volksschule und drei Jahre lang die Realschule. In den darauf folgenden Jahren, von 1951 bis 1957 war ich Schüler am Gymnasium Paulinum zu Münster in Westfalen, an dem ich auch die Reifeprüfung ablegte. Nach dem Abschluß einer zweijährigen kaufmännischen Lehre begann ich 1959 mit dem Medizinstudium an der Universität Freiburg. Dort bestand ich 1960 die naturwissenschaftliche und 1961 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem ersten klinischen Semester ging ich für ein Jahr an die Universität Würzburg und wechselte dann im vierten klinischen Semester zur Universität Tübingen über. Hier bestand ich am 16. Juli 1965 das Staatsexamen.

Josef Pelster

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen